



RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 27 de NOVIEMBRE de 2017

VISTOS:

El Expediente Número 17-006178, conteniendo el Informe N° 165-2017-DIDAENC/INCEN de fecha 13 de noviembre de 2017 del Jefe del Departamento de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Neurología de la Conducta, el Informe N° 099-2017-UO-OEPE/INCEN de fecha 21 de noviembre de 2017 remitido por la Unidad de Organización de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, la Nota Informativa N° 181-2017-OEPE-INCEN de la Directora Ejecutiva de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, el Informe N° 01-2017-COMITÉ EVALUACIÓN GPC-INCEN de fecha 25 de noviembre de 2017, Informe N° 191-2017-OGC/INCEN de fecha 27 de noviembre de 2017 del Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad, e Informe N° 561-2017-OAJ/INCEN del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica de fecha 27 de noviembre de 2017;

CONSIDERANDO:

Que, la Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA aprueba la Norma Técnica de Salud N° 117-2017-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud" que en el numeral V.- Disposiciones Generales 5.1 define a las Guías de Práctica Clínica como un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica;

Que, el numeral 6.6.4 de 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, dispone que: La evaluación de la calidad de la GPC será utilizando el AGREE II, los dominios, alcance y objetivos; rigor científico y aplicabilidad deberán ser aprobados, obligatoriamente;

Que, el numeral 6.7.2. de la Norma Técnica de Salud en referencia, dispone que: Los Establecimientos de Salud categoría II-1 AL III-2 podrán elaborar las Guías de Práctica Clínica de acuerdo al perfil epidemiológico de su demanda, siempre y cuando no se cuente con las Guías de Práctica Clínica del nivel nacional o regional, siguiendo lo establecido en la presente NTS en lo que corresponda. Se aprueba con Resolución Directoral del establecimiento de Salud;

Que, por Resolución Directoral N° 165-2016-INCEN-DG de fecha 12 de mayo de 2016 conforma el Equipo que evaluará las Guías de Práctica Clínica del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas;

Que, de los antecedentes, aparece que la Guía de Miastenia Gravis elaborada por el Departamento de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Neurología de la Conducta, tiene como Objetivo: Uniformizar los criterios para la evaluación inicial, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con Miastenia Gravis en pacientes mayores de 18 años de edad que acuden al Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, siendo su ámbito de aplicación el área de Neurología tanto en consulta externa como en hospitalización de pacientes mayores de 18 años del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas o para otros centros de



I. TAGLE L.



A. GARRASCO



P. MAZZETTI



prestación de salud interesados, estandarizando criterios en cuanto a diagnóstico y tratamiento de la Miastenia Gravis;

Que, la Guía de Práctica Clínica bajo análisis, cuenta con opinión favorable de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, contenida en la Nota Informativa N° 181-2017-OEPE-INCEN por la que eleva el Informe para su aprobación, remitiendo la opinión favorable de la Unidad de Organización de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico contenida en el Informe N° 099-2017-UO-OEPE/INCEN. Del mismo modo, el Presidente del Equipo Evaluador de las Guías de Práctica Clínica del INCEN, a través del Informe N° 01-2017-Comité Evaluación GPC-INCEN opina que el Equipo Evaluador ha creído conveniente evaluar si las guías en mención cumplen con el contenido de estructura de la nueva Norma Técnica, que si lo cumplen, por lo que opina por su aprobación;

Que, en tal sentido, se aprecia que la Guía de Práctica Clínica de Miastenia Gravis se encuentra confeccionada de conformidad con las normas legales aplicables para su aprobación, guardando observancia a las disposiciones contenidas en los numerales precedentes y especialmente, con la Norma Técnica de Salud N° 117-MINSA7DGSP-V.01 Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud;

Con la opinión favorable del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica consignada en su Informe N° 561-2017-OAJ/INCEN;

Con las visaciones de la Directora Adjunta, de la Directora Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Neurología Clínica, Departamento de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Neurología de la Conducta, del Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad y del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas;

De conformidad con el Decreto Supremo N° 006-2017-JUS que aprueba el TUO de la Ley N° 27444 "Ley del Procedimiento Administrativo General", Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, aprobado por Resolución Ministerial N° 787-2006/MINSA.

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- APROBAR la Guía de Práctica Clínica de Miastenia Gravis que en cuarenta y tres (43) fojas, forma parte integrante de la presente resolución.

Artículo 2°.- DISPONER el cumplimiento de lo dispuesto en la Guía de Práctica Clínica que se aprueba, por parte de todos los Departamentos, Oficinas y Servicios involucrados, en el ámbito de sus competencias.

Artículo 3°.- ENCARGAR a la Oficina de Comunicaciones la difusión y publicación de la presente Resolución Directoral, en la página web del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

Regístrese y Comuníquese,

PEMS/ACH
Copias
DG
D. Adjunta
OEPE
DEIDAENC
OGC
OAJ

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Dirección General
Med. Cir. PILAR ELENA MAZZETTI SOLER
Directora de Instituto Especializado (e)



Ministerio de Salud
Personas que atendemos personas



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLOGICAS

GUIA DE PRACTICA CLINICA DE MIASTENIA GRAVIS

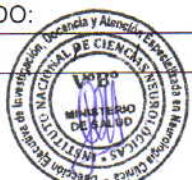
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN,
DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN
NEUROLOGÍA DE LA CONDUCTA

- 2017 -



 Ministerio de Salud Personas que atendemos por sí	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 2
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

INDICE		
I.	TITULO	1
II.	INDICE	2
III.	FINALIDAD	3
IV.	OBJETIVO	3
V.	AMBITO DE APLICACIÓN	3
VI.	DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVIS	3
VII.	CONSIDERACIONES GENERALES	3
VIII.	CONSIDERACIONES ESPECIFICAS	8
IX.	ANEXOS	37
X.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS O BIBLIOGRAFIA	41

APROBADO: Fecha :	 A. CARRASCO	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha : /	 I. TAGLE L.	VIGENCIA  P. MAZZETTI S.	
-----------------------------	--	---	--	--	---

 Ministerio de Salud Personas que atendemos personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 3
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

I. FINALIDAD

Estandarizar criterios para la adecuada atención integral de los pacientes mayores de 18 años de edad con sospecha o diagnóstico de Miastenia Gravis (MG) que acuden al Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN).

II. OBJETIVO:

Uniformizar criterios para la evaluación inicial, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con MG en pacientes mayores de 18 años de edad que acuden al INCN.

III. AMBITO DE APLICACIÓN:

- La presente guía es de aplicación en el área de Neurología tanto en consulta externa como hospitalización de pacientes mayores de 18 años del INCN o para otros centros de prestación de salud interesados.
- Dirigido a: Especialmente a Médicos Neurólogos y Médicos Residentes en Neurología, así como a otros profesionales de la salud involucrados en la atención integral del paciente (fisiatras, neuro-oftalmólogos, intensivistas, internistas, geriatras, etc.).

IV. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MISTENIA GRAVIS

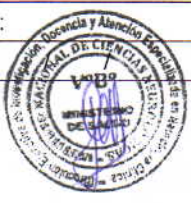
4.1.- NOMBRE Y CÓDIGO:

Nombre : MIASTENIA GRAVIS
Código CIE-10 : G70.0

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN

La MG es una enfermedad autoinmune que se produce por el bloqueo postsináptico de la placa mioneural, a través de autoanticuerpos que se unen a los Receptores de Acetilcolina (RACH) o a moléculas de la membrana postsináptica (funcionalmente relacionadas con la unión neuromuscular); lo que genera fatiga y debilidad muscular localizada o generalizada, a predominio proximal y de curso fluctuante (1). La debilidad muscular puede ser muy severa, llevando a una dificultad respiratoria que requiere ventilación mecánica, intubación endotraqueal y manejo en una unidad de cuidados intensivos (2).

APROBADO: Fecha :	  A. CARRASCO	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha : / /	VIGENCIA  I. TAGLE L.	 P. MAZZETTI S.
----------------------	---	------------------------------------	--	---

 Ministerio de Salud Personas que atendemos mejor	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 4
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

5.2 ETIOLOGIA

El inicio de la enfermedad no está definido claramente y se asociarían varios factores predisponentes y ambientales; dentro de ellos la susceptibilidad genética, la implicancia de los microARNs y la influencia de las hormonas sexuales.

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 RACH. Quizá uno de los hallazgos más importantes es la presencia de células mioides en las glándulas tímicas que expresan en su superficie RACH; sin embargo, el mecanismo por el cual se produce esta disregulación se desconoce; aunque podría desencadenarse por una infección viral o bacteriana (3).

5.3 FISIOPATOLOGIA

Los RACH se encuentran agregados en las criptas de la membrana muscular post-sináptica, esta agregación requiere de la unión de la proteína derivada de la motoneurona agrin a la lipoproteína de baja densidad relacionada con el receptor de proteína 4 (*LRP4*), que es el receptor de agrin, lo que activa la tirosina quinasa músculo específico (MuSK), en la cual también intervienen otras proteínas como la *rapsin* (4). En la MG se han encontrado anticuerpos contra los RACH y otras proteínas de la membrana postsináptica ya mencionadas, y necesarias para la agregación de los RACH.

En la MG con anticuerpos anti RACH se pueden encontrar anomalías timicas (hiperplasia y timoma); en estos centros germinales las células B generarían los anticuerpos principalmente contra la región más inmunogénica de los RACH, que son las unidades alfa. Estos anticuerpos son de varias subclases pero predominan los de tipo IgG3 (anticuerpo específico de los RACH) y la IgG1 (generador de la fijación de complemento) que interfieren con la transmisión neuromuscular, gatillando tres mecanismos: 1.- Bloquean la unión de la acetilcolina con su receptor o inhibe la apertura de los canales iónicos, 2.-Generan la formación de complejos de ataque de membrana, 3.-Incrementan la endocitosis y degradación del receptor de acetilcolina; estos dos últimos mecanismos conducen a su vez al daño de la membrana post-sináptica, la remodelación de los receptores y la remoción de proteínas asociadas a los RACH (5). Sin embargo, más de la mitad de los pacientes con MG generalizada tienen anticuerpos anti RACH 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 epítopo 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 *agrin* y no tienen efecto directo sobre MuSK o su internalización (6). Recientemente se

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:	
Fecha :	Fecha : / /	Fecha : / /	
			

A. CARRASCO

J. TAGLE L.

P. MAZZETTI S

 Ministerio de Salud Personas son nuestros pacientes	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 5
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

han descrito anticuerpos anti LRP4 tipo IgG1, que tienen el potencial de inhibir la interacción de la proteína derivada de la motoneurona agrin 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 agrin/LRP4/MuSK (7); estos mecanismos alterarían el desarrollo embrionario de la unión neuromuscular como también el mantenimiento de la sinapsis postnatal lo que conduce a una menor estabilidad de la unión neuromuscular y distribución más dispersa de los RACH, lo que interfiere con su interacción con la acetilcolina (5).

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**. (1). Además se cuenta con la clasificación de Osserman que permite la determinación clínica de la fase de la terapia y el pronóstico. **Tabla 2** (8,9).

Tabla 1: Clasificación de la *Myasthenia gravis* según anticuerpos y edad de inicio.

Subgrupos de <i>Myasthenia Gravis</i>	Anticuerpos	Edad de inicio	Timo
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.	Frecuente: Atrofia tímica
MG con timoma	Receptor de Acetilcolina	Variable	Linfoepitelioma
MG anti MuSK	Kinasa de Músculo específico	Variable	Normal
MG LRP4 positiva	LRP4	Variable	Normal
Seronegativa	No detectado	Variable	Variable
MG ocular	Variable	Variable	Variable

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:
Fecha :	Fecha : / /	


A. CARRASCO


P. MAZZETTI S


I. TAGLE L







 Ministerio de Salud Personas que atendemos personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 6
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

Tabla 2: Clasificación de Osserman de la Miastenia Gravis

Tipo	Características
I	Miastenia ocular pura limitada a los músculos externos del ojo y el párpado (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 músculos 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 posquirúrgico de rutina. El uso de una sonda para alimentación sin intubación coloca al paciente en la clase IVb.
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.

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA	
Fecha :	Fecha : /		



A. CARRASCO







TAGLE L.



P. MAZZETTI S

 Ministerio de Salud Personas que aprendemos juntos	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 7
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN: DEMENCIAS Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Tomado y modificado de Principios de Neurología. Adams y Víctor y Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms– Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Una revisión sistemática realizada el año 2010, que incluyó 55 estudios realizados entre 1950 y el 2007 encontró una incidencia de 8 a 10 casos por millón de personas y una prevalencia de 150 a 250 casos por un millón de personas; sin embargo la incidencia y prevalencia varía en las poblaciones estudiadas por lo que la tasa de incidencia acumulada no puede extrapolarse a poblaciones no estudiadas; en esta revisión sólo participaron de Latinoamérica dos países Colombia y Uruguay (10). 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 (95% CI 27.09-50.51) y para Buenos Aires fue de 47.49 (95% CI 34.73-60.25) (11). El Perú no cuenta con estudios epidemiológicos que permitan conocer la incidencia y prevalencia de esta enfermedad.

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1 MEDIO AMBIENTE

Se ha propuesto que factores como la exposición a ciertos fármacos, contaminación y patógenos podría incrementar el riesgo de enfermedades autoinmunes, reportes clínicos demuestran el desarrollo de MG luego de la terapia con interferón beta 1a o b o D-penicilamina (3).

En el contexto de la MG se ha propuesto que los agentes infecciosos, principalmente las infecciones víricas (virus de Epstein Barr, citomegalovirus y el virus del Nilo) se asocian a patologías tíficas y posiblemente son los gatilladores de los síntomas de la MG; sin embargo es difícil vincular la MG con una infección vírica en particular (12).

5.5.2 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 los HLA-DR2, HLA-B7 y HLA-DRB1 15.01; 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 (1).

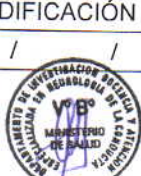
APROBADO:

Fecha :

ULTIMA MODIFICACIÓN

Fecha :

VIGENCIA:



A. CARRASCO

I. TAGLE L.

P. MAZZETTI S

 Ministerio de Salud Personas que atendemos mejor	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 8
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO

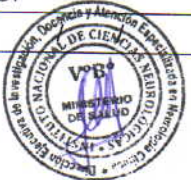
6.1.1 Signos y síntomas

La fluctuación de la debilidad muscular y la fatigabilidad son lo característico, aunque no universal.

En la MG con anticuerpos anti-receptor de acetilcolina 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 (13). 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 (1,14). La ptosis puede ser unilateral, completa y cuando es bilateral es asimétrica, alternante en la gran mayoría de casos (15). A veces los pacientes tienden a intentar elevar las cejas para compensar la ptosis palpebral.

La MG afecta ciertos grupos musculares; en algunos pacientes puede producir debilidad de la musculatura facial lo que lleva a una pérdida de la expresión facial (16); disfagia por compromiso de algunos músculos cráneo-bulbares y faciales estriados (labios, lengua, maseteros y faríngeos); pueden presentar también 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; 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 (17).

Existen diferencias clínicas en los subgrupos de MG dependiendo de los anticuerpos; sin embargo, en muchos casos los síntomas podrían superponerse. En el grupo de pacientes anti-MuSK, ellos desarrollan enfermedades más severas ya que en la mayoría de casos afectan principalmente músculos bulbares y respiratorios, aunque se han reportado casos aislados oligo-mono sintomáticos con compromiso sólo de músculos oculares, disfagia aislada, disnea o caída de cabeza. La sintomatología de los pacientes anti-LPR4 es similar a la descrita en pacientes anti-MuSK (15,18).

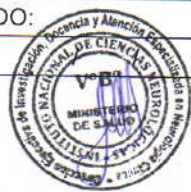
APROBADO: Fecha :	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha :	VIGENCIA 	
 A. CARRASCO	 P. MAZZETTI S	 I. TAGLE L.	

 Ministerio de Salud Personas que atendemos personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 9
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

6.1.2 Interacción cronológica

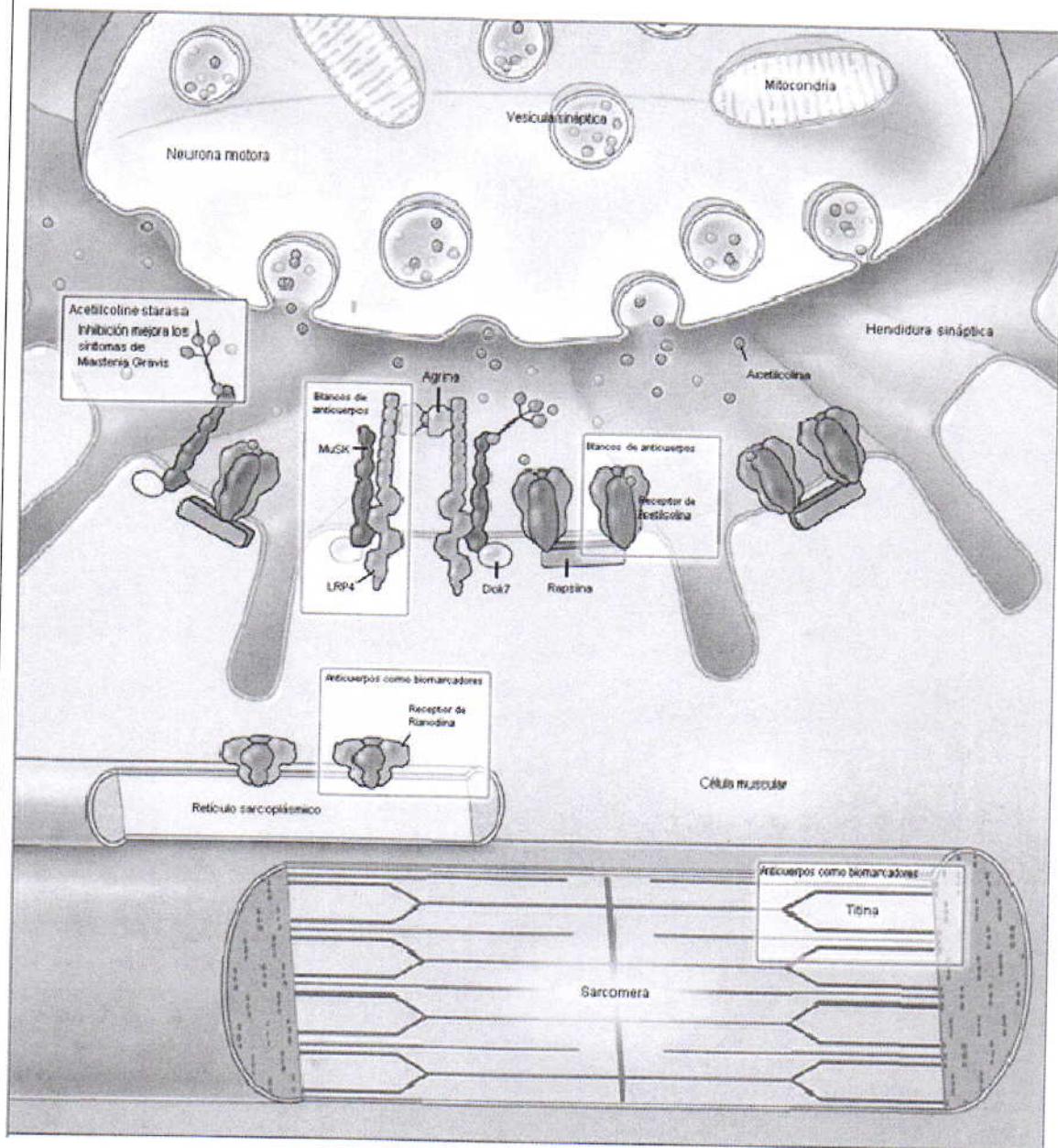
Un paciente puede debutar con compromiso aislado óculo-motor y permanecer confinado a esta región o generalizarse; sin embargo algunos pacientes pueden también iniciar con síntomas bulbares aislados o generalizados. Es una enfermedad progresiva, por lo cual la debilidad se podría ir acentuando y comprometer 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, fotografías.

APROBADO: Fecha :	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha : / /	VIGENCIA  I. TAGLE L.
 A. CARRASCO	 P. MAZZETTI S	 P. MAZZETTI S

 Ministerio de Salud Personas que aprenden juntos	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 10
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

Unión neuromuscular y elementos claves en la patogénesis de la *miastenia gravis*



Tomado y modificado de Gilhus NE. *Myasthenia Gravis*. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2570-2581.

APROBADO: Fecha :	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha : / /	VIGENCIA:
  A. CARRASCO	  I. TAGLE L.	  P. MAZZETTI S

6.2 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 (15).

Una buena anamnesis debe ser realizada, respaldada por un examen neurológico orientado a buscar fatigabilidad con maniobras de ciertos grupos musculares **Tabla 3** (16).

Tabla 3: Maniobras de fatigabilidad clínica.

Maniobras de fatigabilidad clínica	Manifestaciones
Agotamiento palpebral (mirada sostenida hacia arriba por 30 a 60 segundos).	Acentuación de la ptosis y debilidad del r interno.
Abducción de extremidades superiores sostenida (2 minutos).	El paciente no puede elevar los brazos h arriba, o debilidad objetivada con ta manuales.
Elevación sostenida de miembros inferiores en decúbito dorsal (90 segundos)	El paciente no puede mantener los miem 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.

La ptosis palpebral podría disminuir con el frío, y es por ello que se debe tener en cuenta, como parte de la evaluación, el test del hielo; considerada una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de la MG. El mecanismo por el que el frío hace que el párpado se eleve es a través de la reducción de la actividad de la acetilcolinesterasa, aumentando la disponibilidad y eficiencia de la acetilcolina para provocar la despolarización en la placa; su sensibilidad y especificidad está en 96% y 88% respectivamente con un valor de p significativo <0.05, así mismo el valor predictivo positivo es de 88%, y el valor predictivo negativo 95%. (19).

Para confirmar la sospecha clínica se recurre a realizar exámenes auxiliares que se pueden dividir en tres grupos: farmacológicos, inmunológicos y neurofisiológicos.

1.- 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 post-sináptica 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 (20). La sensibilidad de este test oscila entre 71.5% a 95% en MG generalizada (21), aunque en algunos casos de MG anti-MuSK puede ser negativo.

2.- Inmunológico, la sensibilidad del dosaje de anticuerpos es bajo sobre todo en la MG ocular; pero su especificidad para el diagnóstico de MG es cerca del 99% con los anticuerpos anti-RACH. Los anticuerpos más empleados en el diagnóstico de MG se muestran en la **Tabla 2.** (15,22).

Tabla 4. Principales anticuerpos en Miastenia gravis.

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% del 15% 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.

3.- Los test neurofisiológicos para detectar la transmisión neuromuscular son dos, la estimulación repetitiva del nervio y la electromiografía de fibra única. La literatura proporciona evidencia que ambos exámenes se deben continuar utilizando como test válidos en el diagnóstico de la MG, sobretodo recomiendan valorar los músculos faciales ya que incrementaría la sensibilidad de estos test (23). La estimulación repetitiva de un

 Ministerio de Salud Personas que aprendemos juntos	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 13
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

nervio motor es el estudio neurofisiológico más usado, se estimula a bajas frecuencias (2-5Hz) por 5 segundos al menos dos nervios motores, uno distal y otro proximal, debe producir una disminución de la amplitud del potencial de placa terminal en al menos el 10%, para considerar la prueba positiva (20); su sensibilidad para el diagnóstico de la MG generalizada es de 53% a 100% y de 10% a 17% en la MG ocular; mientras que la sensibilidad de la electromiografía de fibra única es de 82% a 99%, este último test utiliza una técnica de registro con una aguja especial para identificar y registrar el potencial de acción de una fibra muscular individual (24).

Imágenes

Son orientadas a la búsqueda de patologías del timo; estas incluyen timoma, hiperplasia linfocítica e involución del timo; un diagnóstico preciso de estas patologías es importante no sólo por la posibilidad de su manejo quirúrgico, sino también para planificar una apropiada terapia; para el diagnóstico recomiendan una tomografía de tórax con contraste o una resonancia magnética y en algunos casos de sospecha de patología maligna en el timo puede ser útil la cintigrafía de somatostatina (25)

En algunos casos los pacientes con MG podrían además tener otra enfermedad inmunológica asociada como por ejemplo hipotiroidismo, hipertiroidismo, anemia perniciosa, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica o neuromielitis óptica, etc. En este contexto el paciente necesitará otras evaluaciones (Ejm: Endocrinología) y otros exámenes auxiliares según el contexto (dosaje de vitamina B12, perfil tiroideo, anticuerpos anti-acuaporina-4, etc.)(1).

6.2.1 Criterios de diagnóstico: Al momento no existen criterios diagnósticos definidos de esta enfermedad.

6.2.2 Diagnóstico diferencial: Tabla 5.

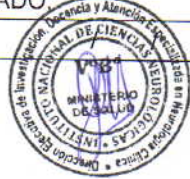
Se den considerar las siguientes patologías (15):

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA
Fecha :	Fecha :	Fecha :
 A. CARRASCO	 I. TAGLE	 P. MAZZETTI

 Ministerio de Salud personas que atendemos personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 14
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

Tabla 5. Diagnóstico diferencial de la Miastenia Gravis.

Neuroanatomía	MG ocular	MG generalizada
Oftálmica	Enfermedad tiroidea, dehiscencia del elevador de párpado, 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, 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 miasténicos congénitos.	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton, botulismo, síndromes miasténicos congénitos, toxicidad por órganos fosforados.
Músculos	Oftalmoplegia externa progresiva crónica, distrofia muscular oculofaríngea, distrofia miotónica.	Oftalmoplegia externa progresiva crónica, otras miopatías mitocondriales, distrofia muscular oculofaríngea, distrofia miotónica.
Otro	Espasmo convergente, idiopático.	Enfermedad sistémica, enfermedad tiroidea, idiopática, fatiga crónica, desorden conversivo/funcional.

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:
Fecha : 	Fecha : / / 	

 Ministerio de Salud Personas que atendemos primero	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 15
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

6.3 EXÁMENES AUXILIARES

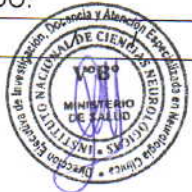
6.3.1 De Patología clínica:

- Hematológicos:

- Hemograma completo
- VSG
- Glucosa, úrea, creatinina
- Perfil hepático
- Perfil de coagulación
- Examen de orina
- HIV
- RPR o VDRL
- Pruebas de función tiroidea: TSH y T4 libre
- Dosaje de vitamina B12 y ácido fólico
- ANA, ANCAc, ANCAp.
- Anticuerpos anti-RACH; de ser negativo y dependiendo del paciente se solicitará anti-MuSK o anti-LRP4.

En otros casos podría solicitarse:

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

APROBADO: Fecha :	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha : / /	VIGENCIA
 A. CARRASCO	 I. TAGLE L.	 P. MAZZETTI S.

- **Exámenes de inicio y seguimiento de tratamiento por fármaco**

Tabla 6. Pruebas al inicio y de seguimiento del tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor	
Rituximab	- Hemograma - Perfil hepático - Antígeno de superficie, para valorar si se utilizara antiviral o si definitivamente se contraindica el tratamiento
Azatioprina	Hemograma completo y perfil hepático al inicio y semanal por los dos primeros meses y luego mensual por un año.

6.3.2. De Imágenes:

- Radiografía de tórax
- Tomografía de tórax con contraste

6.3.3. De exámenes especializados complementarios.

- **Neurofisiológicos:**

- Estimulación repetitiva del nervio.
- Electromiografía de fibra única.

- **Interconsultas especializadas:**

- I/C a neuro-oftalmología.
- I/C a otorrinolaringología.
- I/C a Odontología.
- I/C a Medicina Física y Rehabilitación.
- Otras dependiendo de estado de cada paciente: Ejemplo I/C a urología.

 Ministerio de Salud	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INC	Pág. 17
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

En la presente guía nos referiremos fundamentalmente al manejo del paciente con MG, abarcando desde las medidas generales y preventivas, tratamiento sintomático, inmunoterapia, recambio plasmático o IGIV y tratamiento quirúrgico (26).

6.4.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

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

- Examen neurológico especializado (Neuroinmunología Clínica) y control regular en el servicio.
- Control de efectos adversos del tratamiento (6.4.7)
- Instrucción del paciente sobre medicamentos contraindicados (6.4.10)

6.4.2 METAS DEL TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento sería llegar a una clasificación de *Minimal Manifestation Status (MMS)* o mejor, con no más del grado 1 del *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* de efectos adversos del medicamento (27).

6.4.2.1 MMS: paciente no tiene síntomas o no tiene limitaciones funcionales por MG, pero tiene algo de debilidad en algunos músculos en el examen clínico.

6.4.2.2 CTCAE grado1 de efectos adversos del medicamento: paciente asintomático o con síntomas leves, donde no está indicado ninguna intervención.

6.4.3 TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

6.4.3.1 Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI): es la terapia base sintomática más importante. En una revisión Cochrane del 2014 se concluye que a excepción de un pequeño e inconcluso estudio de neostigmina intranasal, no se ha conducido ningún otro estudio controlado randomizado sobre el uso de AChEI en MG; la respuesta a AChEI en estudios observacionales es tan clara que justificar randomizar a participantes de un estudio a un brazo de placebo sería muy difícil. 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 (28).

6.4.3.1.1 Protocolo de escalamiento de dosis de piridostigmina (29):

- Titular hasta encontrar la dosis efectiva más baja.
- Iniciar con 30 mg ($\frac{1}{2}$ tableta) cuatro veces al día por 2 a 4 días.

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:	
Fecha :	Fecha : / /		



A. CARRASCO

I. TAGLE L.

P. MAZZETTI S

 Ministerio de Salud	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 18
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

- Luego 60 mg (1 tableta) cuatro veces al día por 5 días y evaluar con el tiempo.
- Luego aumentar a 90 mg (1 ½ tableta) cuatro veces al día si se requiere. La duración de acción varía, y algunos pacientes requieren dosis diaria dividida en 5 tomas.
- 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.

6.4.3.2 3,4-Diaminopiridina: libera ACh de la terminal nerviosa. En un estudio doble ciego, placebo controlado, la droga parece ser efectiva en miastenia congénita (hereditaria y no inmune). MG juvenil no responde a la droga. La droga no se recomienda en MG autoinmune (26).

6.4.3.3 Efedrina: aumenta la liberación de ACh. Tiene probablemente menos efecto benéfico y mayores efectos adversos, que incluyen muerte súbita e infarto de miocardio comparado con piridostigmina.

6.4.4 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.

6.4.4.1 Corticoesteroides (9): 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 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.

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA
Fecha :	Fecha :	Fecha :



 Ministerio de Salud Personas que aprendemos juntos	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 19
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

6.4.4.1.1 Protocolo para iniciar prednisona en pacientes ambulatorios con MG generalizada (29):

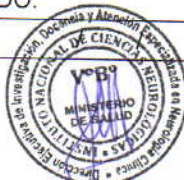
- Iniciar con 10 mg en días alternos por tres dosis y aumentar 10 mg cada 3 dosis hasta que los síntomas mejoren.
- Dosis máxima es 100 mg en días alternos o 1.5 mg/Kg para MG generalizada.
- Puede tomar muchos meses para lograr el MMS.
- La falta de respuesta o efectos adversos al incrementar la dosis pueden llevar al uso de recambio plasmático, inmunoglobulina endovenosa o inmunosupresión.
- Si no se llega al MMS 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.

6.4.4.1.2 Protocolo de retiro de prednisona para MG generalizada (29):

- Prednisona debe disminuirse buscando la dosis mínima efectiva sólo después de haber obtenido el MMS al menos por 2 a 3 meses.
- Reducir en 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.

6.4.4.1.3 Criterio para iniciar inmunosupresión (29):

- Una dosis por encima de 15 a 20 mg en días alternos es probablemente una indicación para inmunosupresión.

APROBADO: Fecha :	 A. CARRASCO	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha : / /	 I. TAGLE L.	VIGENCIA:  P. MAZZETTI S.	
-----------------------------	--	---	--	---	---

 Ministerio de Salud Personas que cuidamos personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 20
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

- 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.

6.4.4.2 Pulsos de metilprednisolona: indicado para exacerbaciones severas (500-2000 mg metilprednisolona EV por 5 días), seguido de disminución oral (9). 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.

6.4.4.3 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 (9,26,27,29,30). Tiopurin metiltransferasa (TPMT) debe medirse para el inicio del tratamiento, su deficiencia no es una contraindicación pero puede reducir la dosis requerida.

6.4.4.3.1 Consideraciones con el uso de azatioprina:

- Aumentar la dosis durante el primer mes hasta una dosis de mantenimiento de 2.5 mg/Kg (29).
- Después de haber conseguido MMS, la dosis puede ser lentamente disminuida hasta una dosis mínima efectiva, algunos pacientes pueden mantenerse solamente con 50 mg/d (27).
- Se debe monitorizar exámenes sanguíneos semanalmente (hemograma completo, úrea, electrolitos, pruebas de función hepáticas) mientras se llega a la dosis de mantenimiento (29).
- Si está disponible, debe medirse la actividad de TPMT antes del inicio del tratamiento
- Cerca al 80% de pacientes con azatioprina aumentan el 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 (9).
- 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

APROBADO: Fecha :	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha : / /	VIGENCIA:	
 A. CARRASCO	 A. CARRASCO	 I. TAGLE L.	 P. MAZZETTI S.

 Ministerio de Salud Personas que atendemos personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 21
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

(27,29).

- Si toma medicación que interfiere con la xantina oxidasa (allopurinol), sólo debe usarse el 25% de la dosis para evitar efectos mielotóxicos (27).
- Durante el uso crónico se recomienda exámenes dermatológicos regulares por la incidencia aumentada de hiperqueratosis cutánea y cáncer de piel (27).

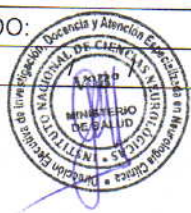
6.4.4.4 Ciclosporina A: es un inhibidor de la función de células T a través de la inhibición de la señalización de calcineurina. Un estudio placebo controlado evidenció efectividad de ciclosporina A como monoterapia en MG, además análisis retrospectivos han reportado mejoría en la mayoría de pacientes que la usan con o sin corticoides (9,26,27,29-31). En comparación con azatioprina, tiene efecto más rápido, en promedio 4 a 6 semanas.

6.4.4.4.1 Consideraciones con el uso de ciclosporina:

- Dosis blanco recomendada: 5 a 6 mg/Kg/d divididas en dos dosis.
- Iniciar con dosis de 3 a 4 mg/Kg/d, posteriormente aumentar 2 a 2.5 mg/Kg/d (9,31).
- El nivel sanguíneo debe monitorizarse al mes, teniendo como objetivo 75 a 150 ng/l.
- La presión sanguínea y creatinina deben monitorizarse mensualmente, ajustar la dosis para mantener una creatinina menor a 150% de valores pre tratamiento (27).
- El nivel sanguíneo puede incrementar con el uso concomitante de macrólidos, antagonistas de calcio, opioides (9,27).
- El nivel sanguíneo puede disminuir con el uso concomitante de barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, metamilzol y rifampicina (9).

6.4.4.5 Mifonolato de mofetilo: su metabolito activo, ácido mifonólico, 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 (9,26,27,29,30). El 2012 se aprobó en Alemania como tratamiento *off label* para MG (27). Se puede intentar su uso en

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:	
Fecha :	Fecha : /		



A. CARRASCO



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S.

 Ministerio de Salud Personas que atendemos mejor	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 22
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

pacientes con pobre respuesta o intolerancia a azatioprina. Tiene una latencia de efecto entre 2 y 4 meses.

6.4.4.5.1 Consideraciones con el uso de micofenolato de mofetilo (9,27).

- Dosis típica es 1000 mg dos veces al día.
- Dosis máxima de 3000 mg al día.
- Controlar hemograma completo semanal durante el primer mes, quincenal el segundo y tercer mes y mensual después (30).
- Si existe reducción de neutrófilos, se debería suspender el tratamiento (30).
- Descontinuar al menos 4 meses antes de un embarazo planificado.

6.4.4.6 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 (9,26,27,29-31). 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.

6.4.4.6.1 Consideraciones con el uso de tacrolimus:

- Dosis efectiva de 3 a 5 mg/d
- 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.

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA	
Fecha :	Fecha :		



A. GARRASCO



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S

 Ministerio de Salud Personas que atendemos mejor	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 23
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

- Interacciones con muchas drogas por inducción o bloqueo del metabolismo CYP3A4.
- Usualmente aumentan los niveles de potasio.

6.4.4.7 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) (27,30) mejoran después del tratamiento con rituximab. Tiene indicación para pacientes con MG refractaria a tratamiento (9) en combinación con otros inmunosupresores. Se considera también su uso en MG generalizada severa en la que las opciones de tratamiento convencional han fallado (27), y está recomendada como terapia de segunda línea en MG anti MuSK (27).

6.4.4.7.1 Consideraciones para el uso de rituximab(9,27,30):

- Se puede utilizar el esquema de uso de reumatología: dos dosis de 1000 mg cada una separadas por 14 días.
- 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.
- Repetición de dosis cada 6 meses.
- Durante el tratamiento deben monitorizarse la función hepática, función renal, hemograma, bioquímica urinaria.

6.4.4.8 Ciclofosfamida: sustancia alquilante con propiedades inmunosupresivas, que puede utilizarse en MG severa con pobre respuesta a terapia estándar(9,26,30) y en MG con tumor tímico (30). Pulsos endovenosos de ciclofosfamida permiten reducir la dosis sistémica de corticoides sin deterioro de la fuerza muscular ni efectos adversos serios (26)

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:
Fecha : 	Fecha : / / 	 

A. CARRASCO

I. TAGLE L.

P. MAZZETTI S

 Ministerio de Salud Personas que entendemos perso	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCEN	Pág. 24
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

6.4.4.8.1 Consideraciones en el uso de ciclofosfamida(9):

- 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.

6.4.5 RECAMBIO PLASMÁTICO E INMUNOGLOBULINAS

6.4.5.1 Inmunoglobulinas endovenosas (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 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 (27). En MG debe inhibir la cascada del complemento y competir con autoanticuerpos por los sitios de unión en la membrana post sináptica (27). 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 (9,27). También se usa para estabilizar MG previo a la cirugía y previo al uso de altas dosis de corticoides (9,26,27,30), en enfermedad rápidamente progresiva (9,26,31). 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 (32).

6.4.5.1.1 Consideraciones de uso: (9,27,29,31)

- Basados en experiencia de PTI: 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.

6.4.5.2 Recambio plasmático terapéutico (RPT): remueve los componentes no celulares de la sangre por centrifugación o separación plasmática. Desde 1976 se usa en MG autoinmune (9,27). En 1986 el panel de

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:
Fecha :	Fecha :	
		
A. CARRASCO	P. MAZZETTI S	

 Ministerio de Salud Personas que atendemos personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 25
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

consenso de NIH reporta que se puede usar para estabilizar pacientes previos a la timectomía y durante el periodo post operatorio (9,26,31). También para disminuir los síntomas durante inicio de terapia inmunosupresiva y la crisis miasténica (9,26,31). El recambio plasmático terapéutico repetido no es recomendado como tratamiento para obtener inmunosupresión prolongada en MG (26). Recomendado para MG seronegativa y MG anti-MuSK (31).

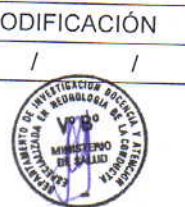
6.4.5.2.1 Consideraciones de uso(9,27,30) :

- 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 limitan la tasa de recambio.
- Terminar el procedimiento si se presentan complicaciones.

6.4.6 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 (27). 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 (33). 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 (9,27,29–31,34). 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 (30). 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 timomatososa y concentración de anticuerpos anti-RAch elevada (35). Se concluyó que la timectomía mejora los resultados clínicos (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

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:	
Fecha :	Fecha : / /		



A. CARRASCO

I. TAGLE L.

P. MAZZETTI S

 Ministerio de Salud Personas que atendemos personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 26
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

timomatosas.

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 (9,27,29). 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(9,27,34).

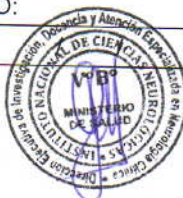
La mejoría clínica usualmente está retardada y se identifica retrospectivamente, luego de algunos años(27). Los signos clínicos de MG suelen reducirse alrededor de los 24 meses después de la operación, pudiendo también reducirse la medicación (30).

La presencia de timoma siempre tiene indicación quirúrgica sin importar la severidad de MG (27,29–31,34). 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 (27).

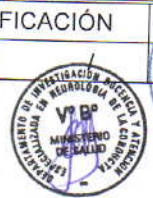
6.4.6.1 Consideraciones en timectomía (34):

- 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 RCT o 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 anesthesiologo.
- 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.
- Si hay empeoramiento de la respiración, debe considerarse plasmaféresis

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:
Fecha :	Fecha :	



A. CARPASCIO



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S

 Ministerio de Salud personas que atendemos personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 27
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

inmediata.

6.4.7 **EFFECTOS ADVERSOS:** Según lo reportado en las diferentes guías revisadas tenemos (9,27,29–31):

- **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 nicotínicos más comunes son fasciculaciones y calambres musculares.
- **Corticoides:** los efectos adversos incluyen la ganancia de peso, retención de fluidos, 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.
- **Tacrolimus:** elevación de la glucosa, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, 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.

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:
Fecha :	Fecha: / /	



A. CARRASCO

I. TAGLE L.

P. MAZZETTI S

 Ministerio de Salud Personas que atendemos personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCEN	Pág. 28
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

6.4.8 PLAN DE TRATAMIENTO:

6.4.8.1 Manejo hospitalizado: síntomas bulbares significativos temprano en la enfermedad, capacidad vital baja, síntomas respiratorios o deterioro progresivo de la enfermedad.

6.4.8.2 Manejo ambulatorio: síntomas oculares, síntomas de debilidad de extremidades leves o moderadas y síntomas bulbares leves.

6.4.9 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

6.4.9.1 Miastenia Ocular(30,31,36):

- Debe iniciarse el tratamiento con piridostigmina.
- Si los síntomas no se alivian, debe usarse corticoides orales bajo el régimen de días alternos.
- Si el uso de corticoides no resulta en buen control de síntomas o es necesario el uso de dosis altas de corticoides, debe iniciarse tratamiento con un ahorrador de corticoide como azatioprina.
- Si se encuentra timoma, la timectomía está indicada. Algunos reportes sugieren que la timectomía puede prevenir la generalización.

6.4.9.2 Miastenia Juvenil (27):

- Si sólo hay síntomas oculares de MG puede iniciarse el tratamiento con piridostigmina.
- Si las metas del tratamiento no se consiguen, puede iniciarse inmunoterapia.
- En pacientes con riesgos particulares de efectos adversos por corticoides (falla de crecimiento, pobre mineralización ósea, susceptibilidad a infecciones), el tratamiento crónico con esteroides debe de usarse con la dosis mínima efectiva para minimizarlos.
- El RCT o IGEV de mantenimiento son alternativas a la inmunosupresión.

6.4.9.3 MG de inicio temprano(30): .

- Iniciar con inhibidores de acetilcolinesterasa, según protocolo de escalamiento de dosis de piridostigmina 6.4.2.1.1
- Si el tratamiento es insuficiente y no se logra el estado de mínima manifestación debe combinarse con glucocorticoides o algún otro

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA
Fecha :	Fecha : / /	
		
	A. CAZZARCO	I. TAGLE L.
		P. MAZZETTI S.

Versión :

"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"

inmunosupresor.

- Un porcentaje de pacientes (40-50%) pueden empeorar durante el inicio de glucocorticoide, por lo que podría usarse el esquema de inicio en días alternos 6.4.3.1.1.
- Timectomía debe realizarse temprano en la evolución para aquellos con anormalidades en el timo (hiperplasia o tumor).
- La medicación puede reducirse luego de la cirugía

6.4.9.4 MG de inicio tardío (31):

- Iniciar con inhibidores de acetilcolinesterasa, según protocolo de escalamiento de dosis de piridostigmina 6.4.2.1.1
- Generalmente responden bien a inmunoterapia, teniendo como objetivo una dosis mínima de 5 mg/día de prednisona.
- Remisión total es difícil de conseguir.
- Timectomía no es considerada como tratamiento de primera línea.

6.4.9.5 MG seronegativa (31):

- Timectomía en el caso de timoma.
- Se recomienda RPT en casos sin timoma.

6.4.9.6 MG asociada a timoma(29,31):

- Timectomía debe realizarse sin duda.
- Referir a un cirujano de tórax con experiencia
- Equipo de anestesiólogos experimentados.
- Control óptimo de miastenia antes de timectomía.

6.4.9.7 MG sin timoma(31):

- Timectomía puede ser efectiva y debe considerarse para MG de inicio temprano sin timoma, con anticuerpos anti-RACH positivos e hiperplasia tímica en estadios tempranos.
- Timectomía no es considerada tratamiento de primera línea en MG de inicio tardío sin timoma. El procedimiento debe ser considerado con mucho cuidado en estos casos.

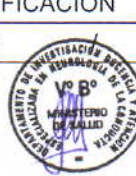
APROBADO:

Fecha :

ULTIMA MODIFICACIÓN

Fecha :

VIGENCIA:



 Ministerio de Salud Personas que atienden personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 32
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

6.4.11 MEDICAMENTOS CONTRAINDICADOS EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS

Dentro de los fármacos que podrían exacerban los síntomas de la MG tenemos (37,38):

- **Antibióticos:** aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, estreptomicina, tobramicina, etc.), fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino, ácido nalidixico), otros (ampicilina, penicilina, claritromicina, clindamicina, eritromicina, colistina, tetraciclinas, imipenem, vancomicina, sulfonamidas, doxiciclina, minociclina).
- **Antifúngicos:** anfotericina.
- **Medicamentos cardiovasculares:** lidocaina, quinidina, verapamilo, bisoprolol, carvedilol, esmolol, sotalol, celiprolol, bretilo, procainamida, propafenona, bloqueadores de canales de calcio, lidocaina.
- **Antiepilépticos:** fenitoina, etosuximida, gabapentina, benzodiazepinas.
- **Antipsicóticos:** clorpromazina, carbonato de litio, haloperidol, risperidona, sulpirida, fenotiazidas.
- **Ansiolíticos:** diazepam, clonazepam.
- **Antidepresivos:** amitriptilina, imipramina.
- **Anestésicos:** morfina, meperidina, cloroprocaina, diazepam, éter, halotano, ketamina, lidocaina, propanidida procaina.
- **Agentes bloqueantes neuromusculares:** curare, succinilcolina, toxina botulinica, sulfato de magnesio.
- **Medicamentos oftalmológicos:** betaxolol, ecotiofato, timolol, trocamida, proparacaina.
- **Medicamentos antireumáticos:** penicilamina, cloroquina.
- **Anticonceptivos orales:** estrógenos, progesterona.
- **Otros medicamentos y drogas:** difenhidramina, deferoxamina, diuréticos, enemas, nicotina, contraste yodado, lactato de sodio, magnesio, antitoxina tetánica, amantadina, laxantes, anticolinérgicos, anfetaminas, carnitina, inhibidores de la acetilcolinesterasa, interferon alfa, narcóticos, cocaína, hormonas tiroideas, oxitocina, ritonavir, inhibidores de proteasa, antiretrovirales, estatinas.

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:
Fecha :	Fecha :	/
 A. CARRASCO	 I. TAGLE L.	 P. MAZZETTI S.

 Ministerio de Salud Personas que atendemos personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 33
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

6.4.12 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.

6.4.13 CRITERIOS DE ALTA

El paciente hospitalizado será dado de alta cuando se haya terminado el proceso diagnóstico, la evaluación clínica e iniciado el tratamiento según corresponda a cada paciente.

6.4.14 PRONÓSTICO

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

6.4.15 COMPLICACIONES

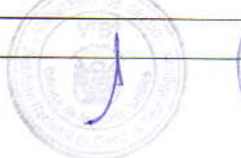
La principal complicación propia de la enfermedad sería el desarrollo de una crisis miasténica, que consiste en una exacerbación de la debilidad muscular, con compromiso de los músculos de la respiración, que necesite apoyo ventilatorio mecánico.

Los efectos adversos de las terapias utilizadas en pacientes con MG en el acápite 6.4.7.

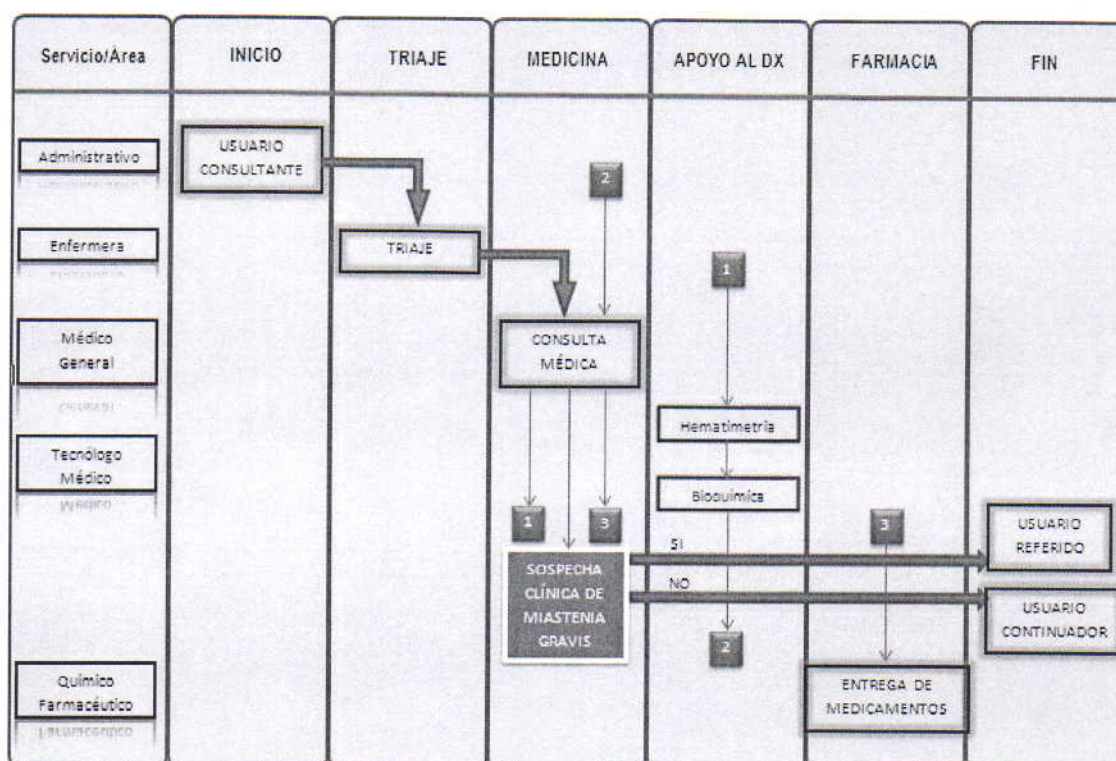
6.4.16 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

NIVEL I

Establecimiento de salud que cuenta con la atención de un médico general y no tiene apoyo de exámenes auxiliares de laboratorio e imágenes para el diagnóstico. En este nivel de atención, se aplicarán las medidas generales de soporte y se hará referencia a un hospital nivel II. **Fluxograma 1.**

APROBADO: Fecha :	 A. CARRASCO	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha : / /	VIGENCIA:  P. MAZZETTI S	
-----------------------------	--	---	--	---

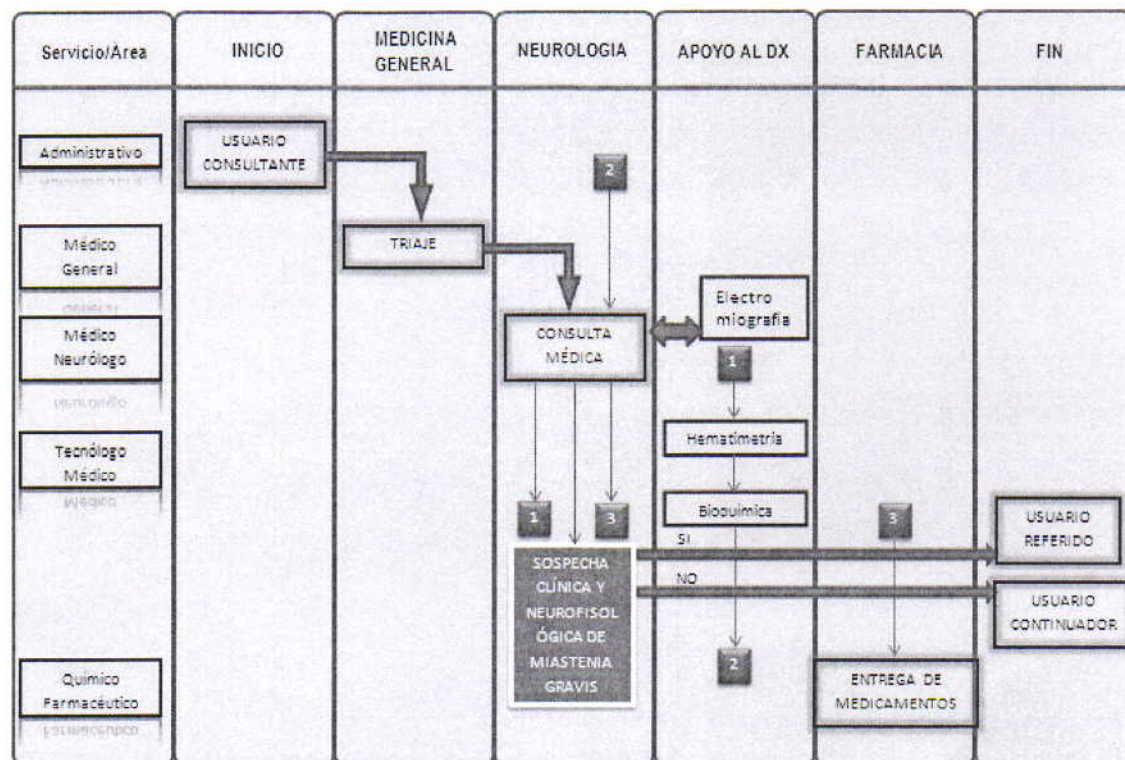
Fluxograma 1: Criterios de Referencia y contra-referencia Nivel I.



NIVEL II

Establecimiento de Salud donde ya se puede contar con un médico especialista en Neurología. Este puede realizar el diagnóstico clínico inicial y debe ser referido a un centro de atención nivel III para el diagnóstico definitivo. El tratamiento sintomático y la terapia inmunológica pueden realizarse en este nivel previo entrenamiento especializado en atención de MG. **Fluxograma2.**

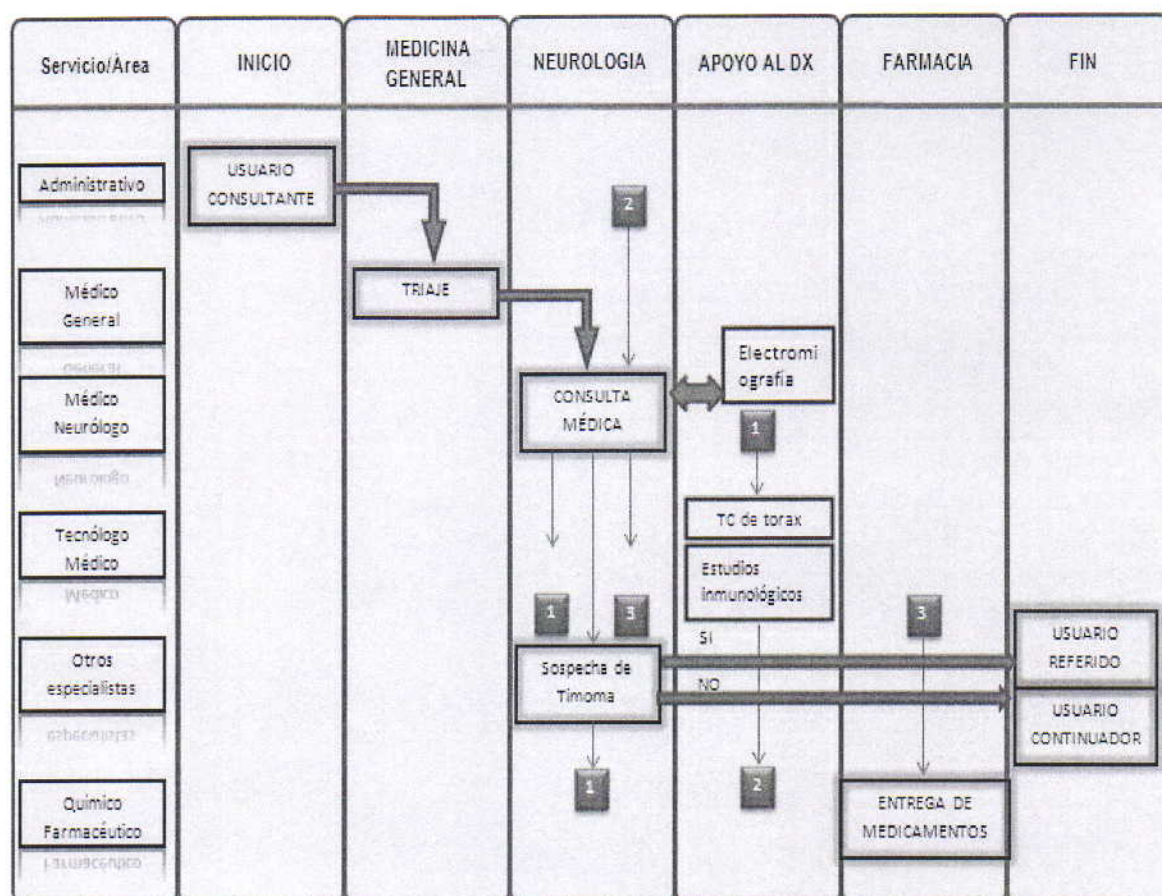
Fluxograma 2: Criterios de Referencia y contra-referencia Nivel II.



NIVEL III

En este nivel de atención se realiza la atención y evaluación especializada de las personas afectadas, además de la confirmación del diagnóstico y clasificación según el perfil de autoanticuerpos encontrados en el paciente. Además debe de realizarse el seguimiento y control necesarios al iniciar la terapia inmunológica más indicada para cada paciente. **Fluxograma 3.**

Fluxograma 3: Criterios de Referencia y contra-referencia Nivel III.



 Ministerio de Salud Personas con Atendemos Person	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLOGICAS	 INCEN	Pág. 37
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

VII. ANEXOS

I. FORMATO GUÍA PARA ATENCIÓN CLÍNICA DE LA MIASTENIA GRAVIS

Nombres y Apellidos:	
Edad:	
Sexo:	
Raza:	
Grado de Instrucción (Nº de años):	
Lugar de procedencia:	
Ocupación:	
Dominancia:	
Dirección :	
Nº de teléfono:	
Persona Responsable:	

ANTECEDENTES:

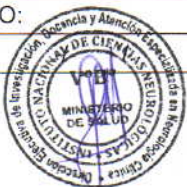
Personales:	Diabetes Mellitus:	
	Patologías tiroideas	
	Anemia	
	HTA:	
	Dislipidemia:	
	TEC:	
	Enfermedad cerebro vascular	Infarto Hemorragia No sabe
	Crisis Epilépticas:	
	Depresión:	
	Tuberculosis :	
Hospitalizaciones:		

APROBADO: Fecha :	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha :	VIGENCIA:
 A. CARRASCO	 I. TAGLE L.	 P. MAZZETTI S.

 Ministerio de Salud Personas que atendemos personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 38
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

	Cirugías:	
	Alergias :	
	Hábitos nocivos:	Alcohol
		Tabaco
		Cafeína
		Drogas
Familiares:	Esposo (a):	
	Padre:	
	Madre:	
	Hermanos:	
	Otros familiares:	
II.- ENFERMEDAD ACTUAL		
Inicio:		
Curso:		
Tiempo de enfermedad:		
Síntomas :	Ptosis palpebral	
	Diplopia	
	Disfagia	
	Disfonia	
	Disartria	
	Debilidad en extremidades	
	Debilidad axial	
EXAMEN FISICO:		
GENERAL:		
REGIONAL	CABEZA Y CUELLO	
	RESPIRATORIO	
	CARDIOVASCULAR	
	ABDOMEN	
	GENITO-URINARIO	
NEUROLÓGICO:	ESTADO DE CONCIENCIA	
	FACIES	
	FUERZA MUSCULAR	
	TONO MUSCULAR	
	TROFICO	
	SENSIBILIDAD	NIVEL SENSITIVO

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:
Fecha :	Fecha : / /	



A. CARRASCO







I. TAGLE L.





P. MAZZETTI S

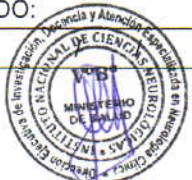
 Ministerio de Salud Personas con otros nombres pero...	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 30
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

6.4.9.8 MG con anticuerpos anti-MuSK (27,31):

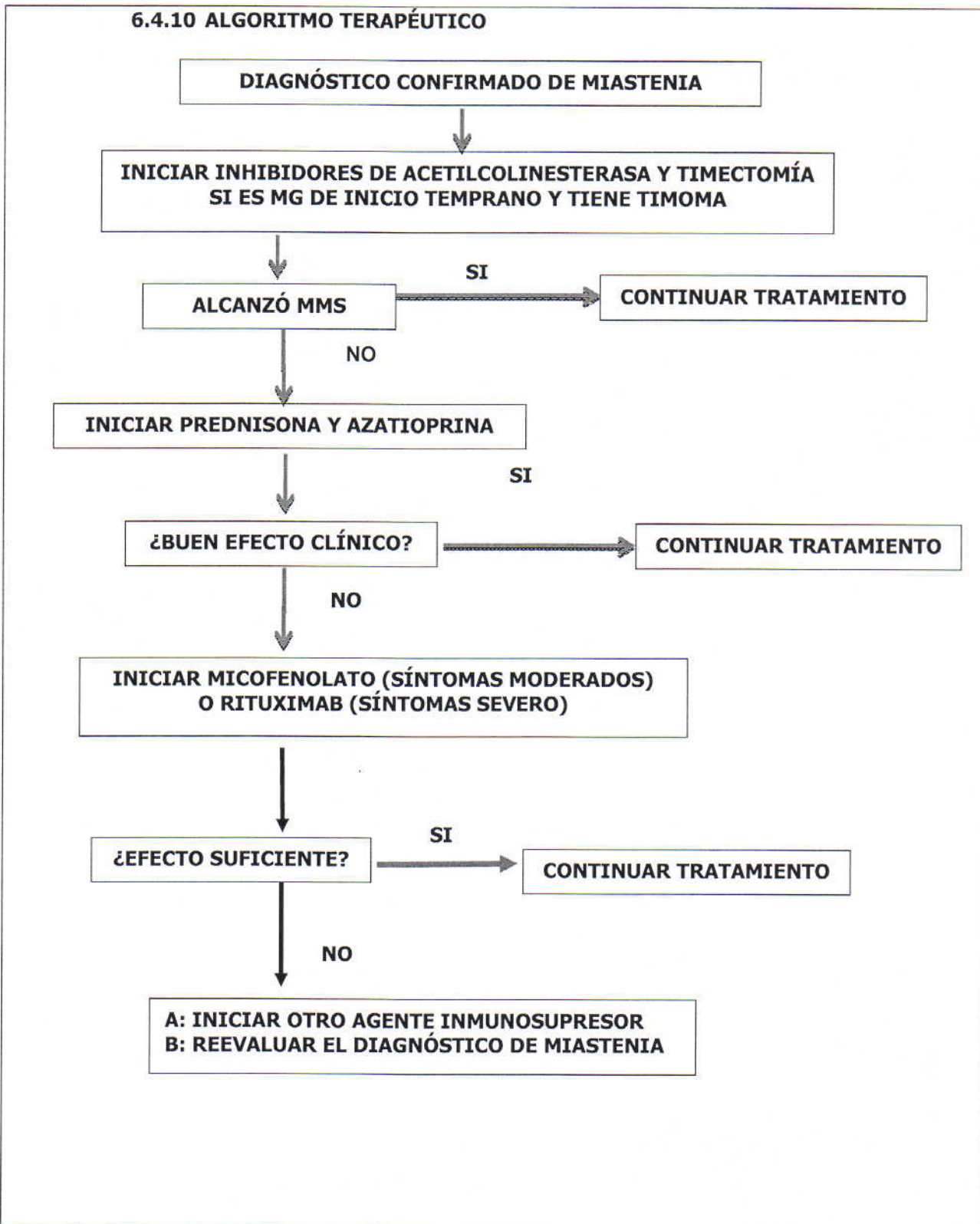
- Los pacientes anti-MuSK positivos tienden a responder pobremente a inhibidores de acetilcolinesterasa, y las dosis convencionales de piridostigmina inducen efectos adversos.
- Responden bien a corticoides y a agentes ahorradores de corticoides.
- Tienden a mantenerse dependientes de prednisona a pesar del tratamiento concomitante con inmunosupresores.
- Pacientes con MG anti-MuSK responden bien al RPT, mientras que IGEV parece ser menos efectiva.
- Rituximab debería considerarse como una opción terapéutica temprana en los pacientes con respuesta no satisfactoria a inmunoterapia inicial.
- No hay evidencia que la timectomía sea efectiva.

6.4.9.9 MG en el embarazo (27,29,30):

- La planificación del embarazo debe instruirse desde temprano para minimizar el riesgo para el feto.
- Manejo multidisciplinario debe ocurrir durante el embarazo, parto y puerperio.
- Buen control de miastenia antes del embarazo. La mayoría de mujeres permanecen estables durante el embarazo. El empeoramiento es más probable de ocurrir durante los primeros meses post parto.
- La piridostigmina oral es el tratamiento de primera línea durante el embarazo. Los inhibidores de acetilcolinesterasa endovenosos pueden producir contracciones uterinas, no deben usarse durante el embarazo.
- Prednisona es el agente inmunosupresor de elección durante el embarazo.
- Azatioprina y ciclosporina son relativamente seguras para mujeres embarazadas que no tienen control satisfactorio con corticosteroides. Micofenolato de mofetilo aumenta el riesgo de teratogenicidad y está contraindicado en el embarazo.
- RPT o IGEV son útiles cuando se requiere una respuesta rápida al tratamiento durante el embarazo.
- La tomografía computarizada de Tórax debe posponerse hasta después del parto.
- Timectomía debe posponerse hasta después del parto.
- El parto vaginal espontáneo debe ser el objetivo y debe de motivarse activamente.
- Sulfato de magnesio no está recomendado para el manejo de eclampsia en MG. Barbitúricos o fenitoína usualmente son un tratamiento adecuado.
- Todos los bebés nacidos de madres con MG, deben ser examinados buscando evidencia de debilidad miasténica transitoria y debe haber acceso rápido a una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
- La artrogrifosis fetal es una complicación rara, pero reconocible de madres con MG.

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:
Fecha :	Fecha :	/ /
 A. CARRASCO	 I. TAGLE L.	 P. MAZZETTI S.

6.4.10 ALGORITMO TERAPÉUTICO



 Ministerio de Salud Personas que atendemos personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 39
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

		SUPERFICIAL	
		PROFUNDA	
	REFLEJOS OSTEOTENDINOSOS		
	REFLEJOS PATOLÓGICOS		
	MANIOBRAS DE FATIGABILIDAD		
	COORDINACIÓN Y MARCHA		
	NERVIOS CRANEALES	I	
		II	
		III, IV, VI	
		VII	
		VIII	
		IX	
		X	
		XI	
	FUNCIONES COGNITIVAS:	XII	
		Orientación	
		Atención	
		Lenguaje	
		Memoria	
		Funciones ejecutivas	
		Praxia	
		Gnosia	
EXÁMENES AUXILIARES SOLICITADOS O QUE TRAE EL PACIENTE			
Hemograma			
Glucosa – úrea y creatinina			
Perfil hepático:			
Perfil lipídico:			
HIV			
VDRL/RPR			
Electrolitos + calcio			
Dosaje de vitamina B12			
Dosaje de ácido fólico			
TSH y T4 libre			

APROBADO: Fecha :	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha :	VIGENCIA:
 A. CARRASCO	 P. MAZZETTI S	 I. TAGLE L.

 Ministerio de Salud Personal que atiende al paciente	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 40
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

Dosaje de 25 hidroxí vitamina D		
Inmunoglobulina G sérica		
ANA		
ANCAC		
ANCAp		
Anticuerpos contra el receptor de ACh		
Anti-MuSK		
ECO		
Electromiografía y velocidad de conducción		
Test de estimulación repetitiva		
Test del Hielo		
Test de Edrofonio		
Otros exámenes		
IMÁGENES SOLICITADAS O QUE TRAE EL PACIENTE		
Tomografía de tórax con contraste		
Tomografía abdomino pélvica		
INTERCONSULTAS		
I/C a endocrinología		
I/C a neuro-oftalmología.		
I/C a reumatología		
I/C a cirugía de Tórax y cardiovascular		
I/C a Medicina Física y Rehabilitación.		
Otras interconsultas		
IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA		
Diagnóstico presuntivo/definitivo	CIE-10:	Marcar según corresponda
Miastenia Ocular	CIE-10:	
Miastenia Juvenil	CIE-10:	
Miastenia Gravis de inicio temprano	CIE-10:	
Miastenia Gravis de inicio tardío	CIE-10:	
Miastenia Gravis seronegativa	CIE-10:	
Miastenia Gravis asociada a timoma	CIE-10:	
Miastenia Gravis anti-MuSK	CIE-10:	

Se explica a la persona afectada y sus familiares las características de la enfermedad, las posibilidades de tratamiento y los posibles efectos adversos.

APROBADO: Fecha :	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha : / /	VIGENCIA:
 A. CARRASCO	 P. MAZZETTI S	 I. TAGLE L.

 Ministerio de Salud Personas que aprenden pero	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 41
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

7 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS O BIBLIOGRAFIA

1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 29 de 2016;375(26):2570-81.
2. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic Crisis. The Neurohospitalist. enero de 2011;1(1):16-22.
3. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. J Autoimmun. agosto de 2014;52:90-100.
4. Sanes JR, Lichtman JW. Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus. Nat Rev Neurosci. noviembre de 2001;2(11):791-805.
5. Verschuuren JJGM, Huijbers MG, Plomp JJ, Niks EH, Molenaar PC, Martinez-Martinez P, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. Autoimmun Rev. julio de 2013;12(9):918-23.
6. Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, Niks EH, Friese MB, Straasheijm KR, et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. Proc Natl Acad Sci U S A. 17 de diciembre de 2013;110(51):20783-8.
7. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 14 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21387385>
8. Martin A. Samuels AHR. Principios de Neurología. Adams y Victor. Novena edición.
9. 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-II-68-II-diagnostik-und-therapie-der-myasthenia-gravis-und-des-lambert-eaton-syndroms>
10. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol. 18 de junio de 2010;10:46.
11. Bettini M, Chaves M, Cristiano E, Pagotto V, Perez L, Giunta D, et al. Incidence of Autoimmune Myasthenia Gravis in a Health Maintenance Organization in Buenos Aires, Argentina. Neuroepidemiology. 23 de junio de 2017;48(3-4):119-23.
12. Cavalcante P, Cufi P, Mantegazza R, Berrih-Aknin S, Bernasconi P, Le Panse R. Etiology of myasthenia gravis: innate immunity signature in pathological thymus. Autoimmun Rev. julio de 2013;12(9):863-74.
13. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 14 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597135>
14. Nagia L, Lemos J, Abusamra K, Cornblath WT, Eggenberger ER. Prognosis of Ocular Myasthenia Gravis: Retrospective Multicenter Analysis. Ophthalmology. julio de 2015;122(7):1517-21.

APROBADO: Fecha :		ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha : /		VIGENCIA 	
	A. GARCIA		I. TAGLE L.	P. MAZZETTI S	

 Ministerio de Salud Personas que aprenden por sí mismas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 42
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

15. Nicolle MW. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. Contin Minneap Minn. diciembre de 2016;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1978-2005.
16. APPROACH TO THE PATIENT WITH SUSPECTED MYASTHENIA GRAVIS OR ... : CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology [Internet]. LWW. [citado 14 de julio de 2017]. Disponible en: http://journals.lww.com/continuum/Fulltext/2009/02000/APPROACH_TO_THE_PATIENT_WITH_SUSPECTED_MYASTHENIA.4.aspx
17. Fitzgerald MG, Shafritz AB. Distal myasthenia gravis. J Hand Surg. julio de 2014;39(7):1419-20.
18. Sanders DB, Guptill JT. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Contin Minneap Minn. octubre de 2014;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1413-25.
19. Natarajan B, Saifudheen K, Gafoor VA, Jose J. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenic ptosis. Neurol India. diciembre de 2016;64(6):1169-72.
20. MYASTHENIA GRAVIS: IMMUNOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS, AND MANAGE... : CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology [Internet]. [citado 14 de julio de 2017]. Disponible en: http://journals.lww.com/continuum/Abstract/2009/02000/MYASTHENIA_GRAVIS__IMMUNOPATHOGENESIS,_DIAGNOSIS,.5.aspx
21. Pascuzzi RM. The edrophonium test. Semin Neurol. marzo de 2003;23(1):83-8.
22. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? Expert Rev Clin Immunol. julio de 2012;8(5):427-38.
23. Repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myas... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 14 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26109387>
24. Meriggioli MN, Sanders DB. Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders. Am J Phys Med Rehabil. agosto de 2005;84(8):627-38.
25. Jordan B, Kellner J, Jordan K, Bähre M, Behrmann C, Zierz S. Thymic pathologies in myasthenia gravis: a preoperative assessment of CAT scan and nuclear based imaging. J Neurol. abril de 2016;263(4):641-8.
26. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol. julio de 2010;17(7):893-902.
27. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 26 de julio de 2016;87(4):419-25.
28. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 13 de octubre de 2014;(10):CD006986.
29. Sussman J, 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.

APROBADO:		ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:	
Fecha :		Fecha : / /		

 Ministerio de Salud Personas con discapacidad	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS	 INCN	Pág. 43
Versión :	"GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA DE MIASTENIA GRAVIS"		

30. Li Z-Y. China guidelines for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Neuroimmunol Neuroinflammation. 20 de enero de 2016;3(1):1.
31. Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: Putting 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>
32. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 23 de enero de 2008;(1):CD002277.
33. Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 14 de octubre de 2013;(10):CD008111.
34. Aydin Y, Ulas AB, Mutlu V, Colak A, Eroglu A. Thymectomy in Myasthenia Gravis. Eurasian J Med. febrero de 2017;49(1):48-52.
35. Wolfe GI, Kaminski HJ, Cutter GR. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 17 de 2016;375(20):2006-7.
36. Kerty E, Elsais A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. Eur J Neurol. mayo de 2014;21(5):687-93.
37. Massey JM, De Jesus-Acosta C. Pregnancy and myasthenia gravis. Contin Minneap Minn. febrero de 2014;20(1 Neurology of Pregnancy):115-27.
38. Elsais A, Popperud TH, Melien Ø, Kerty E. [Drugs that may trigger or exacerbate myasthenia gravis]. Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke. 5 de febrero de 2013;133(3):296-9.
39. Andersen JB, Gilhus NE, Sanders DB. Factors affecting outcome in myasthenia gravis. Muscle Nerve. diciembre de 2016;54(6):1041-9.

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN:	VIGENCIA:	
Fecha :	Fecha : /		

