GOBIERNO DE MÉXICO | SALUD | SEDENA | SEMAR

GPC
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

ACTUALIZACIÓN
2020

Diagnóstico y Tratamiento de **Miastenia Gravis**

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica
GPC-IMSS-391-2020

CSG CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL | IMSS | ISSSTE INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO | SNDIF SISTEMA NACIONAL PARA EL DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA | PEMEX

Av. Marina Nacional 60, piso 9, ala "B"
Col. Tacuba, D.T. Miguel Hidalgo,
C. P. 11410, Ciudad de México.
www.gob.mx/salud/cenetec

Publicado por CENETEC
© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social**, "Derechos Reservados". Ley Federal del Derecho de Autor

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) fue elaborada con la participación de las instituciones públicas que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores se aseguraron que la información sea completa y actual, por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía; declaran que no tienen conflicto de interés y en caso de haberlo, lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud; y Primero del Acuerdo por el que se esta ece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el Catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC; con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada institución.

Este documento puede reproducirse libremente dentro del Sistema Nacional de Salud y sin autorización escrita, sólo cuando sea usado para fines de enseñanza, en la práctica médica y en actividades no lucrativas. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el usuario pueda explotar o servirse comercialmente directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse directa o indirectamente con lucro de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la elaboración de esta GPC se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente y no sexista que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Diagnóstico y Tratamiento de Miastenia Gravis.** Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, CENETEC; **2020** [fecha de consulta]. Disponible en: http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-institucion-num-año/ER.pdf

Actualización: **total.**

ISBN en trámite

GRUPO DE DESARROLLO

AUTORÍA

Dr. Carlos Raúl Ramírez Valadez	Medicina Interna Neurología	Secretaría de Marina IMSS	Hospital General Naval de Alta Especialidad HGZ 1-A "Dr. Rodolfo Antonio de Mucha Macías"	Academia Mexicana de Neurología
Dr. Federico Zavala Ferrer	Neurología Neurofisiología	Secretaría de Salud	Hospital General Ajusco Medio "Dra. Obdulia Rodríguez Rodríguez" Unidad de Trastornos del Movimiento y del Sueño	Academia Mexicana de Neurología
Dr. Jonathan Isaí Colín Luna	Neurología	IMSS	HGR 251	Academia Mexicana de Neurología AMEVASC European Stroke Organization
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Medicina Familiar	IMSS	Coordinador de Programas Médicos	Coordinación Técnica de Excelencia Clínica

COORDINACIÓN METODOLÓGICA

Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Medicina Familiar	IMSS	Coordinador de Programas Médicos	Coordinación Técnica de Excelencia Clínica

BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Medicina Familiar	IMSS	Coordinador de Programas Médicos	Coordinación Técnica de Excelencia Clínica

VALIDACIÓN

Protocolo de Búsqueda				
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Geriatría	IMSS	Coordinador de Programas Médicos	Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Guía de Práctica Clínica				
Dra. Raquel Carina Calderón Castellanos	Medicina Interna	IMSS	Hospital Regional de Psiquiatría "Héctor Tovar Acosta"	Colegio de Medicina Interna de México Maestría en Ciencias de la Salud
Dr. Gerson Angel Alavez	Neurología y Neurofisiología	SS	Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca	Academia Mexicana de Neurología

ÍNDICE

1. Aspectos Generales 6
1.1. Metodología 6
1.1.1. Clasificación 6
1.2. Actualización del año 2010 al 2020 7
1.3. Introducción 8
1.4. Justificación 9
1.5. Objetivos 10
1.6. Preguntas clínicas 11
2. Evidencias y Recomendaciones 11
2.1. Diagnóstico clínico 13
2.2. Diagnóstico serológico 16
2.3. Diagnóstico con pruebas neurofisiológicas 18
2.4. Diagnóstico diferencial 21
2.5. Tratamiento inmunosupresor no esteroideo 22
2.6. Tratamiento en situaciones especiales 29
2.7. Timectomía 31
2.8. Crisis miasténica 32
2.9. Criterios de referencia 38
3. Anexos 40
3.1. Diagramas de flujo 40
Algoritmo 1. Diagnóstico de Miastenia Gravis 40
Algoritmo 2. Tratamiento del paciente adulto con Miastenia Gravis 41
3.2. Cuadros o figuras 42
3.3. Listados de recursos 47
3.3.1. Cuadro de medicamentos 47
3.4. Protocolo de búsqueda 54
3.4.1. Búsqueda de GPC 54
3.4.2. Búsqueda de revisiones sistemáticas 55
3.4.3. Búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados 55

3.4.4. Búsqueda de estudios observacionales 55
3.5. Cuadros de Evidencias 57
3.5.1. Evaluación de GPC a través del instrumento AGREE II 57
3.6. Escalas de gradación 58
3.7. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave 61
4. Glosario 63
5. Bibliografía 65
6. Agradecimientos 68
7. Comité Académico 69
8. Directorio Sectorial 70
9. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica 71

1. ASPECTOS GENERALES

1.1. Metodología

1.1.1. *Clasificación*

Profesionales de la salud	Medicina Familiar, Medicina Interna, Neurología.
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: G700 Miastenia Gravis
Categoría de GPC	Diagnóstico y Tratamiento
Usuarios potenciales	Médicos en formación, Medicina General, Medicina Familiar, Medicina Interna, Neurología, Urgencias Médico Quirúrgicas, Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Tipo de organización desarrolladora	Secretaría de Salud, Hospital Ajusco Medio. Instituto Mexicano del Seguro Social. HGR 251 y HGZ 1-A
Población blanco	Mujeres y hombres mayores de 19 años de edad.
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas	Biometría hemática Tiempos de coagulación Química sanguínea Prueba de edrofonio Determinación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina Determinación de anticuerpos antireceptor de músculo específico de tirosin cinasa Pruebas de electromiografía: Estimulación nerviosa repetitiva/Prueba de fibra única Radiografía de tórax, tomografía de tórax, resonancia magnética de tórax Pruebas de función respiratoria Educación nutricional Evaluación de alteraciones de la salud mental Ejercicios de rehabilitación Apoyo psicológico
Impacto esperado en salud	Tratamiento específico y oportuno Referencia oportuna Satisfacción con la atención Mejora de la calidad de vida Actualización médica Uso eficiente de los recursos
Aspectos que no cubre la GPC	Promoción de la salud, Prevención, Detección, Pronóstico, Rehabilitación
Metodología	Delimitación del enfoque y alcances de la guía Elaboración de preguntas clínicas Búsqueda sistemática de la información (Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales) Evaluación de la calidad de la evidencia Análisis y extracción de la información Elaboración de recomendaciones y selección de recomendaciones clave Procesos de validación Publicación en el Catálogo Maestro
Búsqueda sistemática de la información	Métodos empleados para colectar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura.

	Fecha de cierre de protocolo de búsqueda: 01/2020 Número de fuentes documentales utilizadas: 34, especificadas por tipo en el anexo de Bibliografía.
Conflicto de interés	Todos los integrantes del grupo de desarrollo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Año de publicación	Año de publicación: 2020. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

1.2. Actualización del año 2010 al 2020

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser descontinuadas.

A continuación se describen las actualizaciones más relevantes:

1. El título de la guía (en caso de que haya sido actualizado):

   - Título desactualizado: **Tratamiento de la Miastenia Gravis en el Adulto**.
   - Título actualizado: **Diagnóstico y Tratamiento de Miastenia Gravis**.

2. La actualización en evidencias y recomendaciones se realizó en: (dejar el nombre del abordaje en que sufrió la actualización, eliminar donde no sufrió actualización):

   - **Detección**
   - **Diagnóstico**
   - **Tratamiento**

1.3. Introducción

La Miastenia Gravis es una enfermedad neuromuscular autoinmune causada por anticuerpos que se dirigen contra la membrana muscular postsináptica. (Gwathmey K, 2015)

Los anticuerpos provocan debilidad de los músculos esqueléticos, lo cual es la única manifestación de la enfermedad. Esta debilidad puede ser generalizada o localizada, comúnmente más proximal que distal, y casi siempre involucra los músculos del ojo, con diplopia y ptosis. El patrón de afectación usualmente es simétrico, distinto a lo que pasa con el ojo, el cual es, frecuentemente, marcadamente asimétrico y en el cual se involucran diversos músculos. Una característica de la miastenia es que la debilidad se incrementa típicamente con el ejercicio y con el uso repetitivo del músculo (fatiga) y varía a lo largo del día y de día a día, presentando una fuerza muscular casi normal en las mañanas. (Gilhus N, 2016)

La incidencia de la enfermedad presenta un pico bimodal, donde se observa la afección con mayor frecuencia en las mujeres por debajo de los 40 años y en hombres después de los 50 años de edad. (Gwathmey K, 2015)

El marcador clínico más importante es la debilidad muscular fluctuante, que empeora con el ejercicio (es decir, cuando se fatiga el músculo). La debilidad de los músculos oculares es el síntoma de presentación más frecuente, lo que resulta en fluctuación, fatiga, y usualmente, diplopia y ptosis asimétrica. Los síntomas más comunes se extienden a los músculos bulbares, axiales, y ventilatorios, lo que resulta en Miastenia Gravis generalizada. En una minoría de pacientes con miastenia, los síntomas permanecerán limitados a los músculos oculares. (Gwathmey K, 2015)

Hasta un 85% de pacientes con Miastenia Gravis pueden presentar diplopia y/ptosis y aproximadamente un 15% pueden presentar síntomas bulbares (disartria, disfagia y disnea). El 10% de los pacientes presentarán debilidad del cuello o de los miembros, siendo los músculos proximales los más frecuentemente afectados. Ocasionalmente puede presentarse debilidad distal. Otros datos clínicos que pueden presentarse son: disfagia que se acompaña de tos y ahogamiento durante y después de comer con regurgitación nasal, disartria nasal que se agrava al hablar, y en el 1% de los pacientes se llega a presentar falla respiratoria.

La Miastenia Gravis se debe clasificar basándose en la distribución de las manifestaciones, la severidad, la serología, el estado tímico, y la edad de inicio porque estas variables determinan las estrategias individualizadas de tratamiento.

La clasificación clínica de la MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) separa la Miastenia Gravis en 5 clases y en varias subclases basándose en la severidad y en las características clínicas. (Ver Cuadro 1)

1.4. Justificación

La Miastenia Gravis tiene una incidencia anual de entre 10 y 30 casos por millón de personas y una prevalencia de 150 a 250 casos por millón. La Miastenia Gravis y sus diversos subtipos son las grandes enfermedades que afectan la unión neuromuscular. La prevalencia de la enfermedad se ha ido incrementando desde mediados del siglo 20, se piensa que esto es por el mejor reconocimiento de la enfermedad, el envejecimiento de la población, y una expectativa de vida mayor en los pacientes afectados.

La incidencia aumenta con la edad, aunque en las mujeres se presenta un pico importante antes de los 40 años, mientras que en personas mayores de 50 la incidencia predomina en los hombres. En Asia, hasta el 50% del total de casos de Miastenia Gravis ocurre en niños.

Durante el año 2010 se registraron 5,314,132 egresos hospitalarios del sector público sanitario mexicano (4,254,312 egresos de adultos), de entre los cuales un total de 587 (0.01%) correspondieron a egresos asociados al diagnóstico de MG en adultos (mediana de edad: 47 años; RIC: de 30 a 61 años; 60% mujeres, 40% hombres). La mayor parte de los egresos hospitalarios con el diagnóstico de Miastenia Gravis correspondieron a los estados del país con centros de referencia (a menudo hospitales de tercer nivel de atención). (Tolosa Tort P, 2015)

Hace 50 años la mortalidad por Miastenia era de entre el 50 y el 80% de los casos, pero ha ido disminuyendo gracias a los avances en el tratamiento, por lo que en fechas recientes se informa una mortalidad de entre el 5 y 10% alrededor del mundo. (Tolosa-Tort, 2015)

La finalidad de este documento es poner al alcance de los profesionales de la salud las estrategias diagnósticas y terapéuticas más eficaces y seguras para el manejo de la miastenia y disminuir la variabilidad en el tratamiento de las personas afectadas por esta grave enfermedad, para que, de esta forma, contribuyamos a que puedan tener una mejor calidad de vida.

1.5. Objetivos

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico y Tratamiento de Miastenia Gravis** forma parte del Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2019-2024.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del **primero, segundo o tercer nivel** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- Identificar los signos y síntomas más frecuentes y los estudios neurofisiológicos de mayor utilidad para el diagnóstico en adultos mayores de 19 años de edad con sospecha de Miastenia Gravis.
- Definir las pruebas inmunológicas más importantes en la evaluación del paciente adulto con sospecha de Miastenia Gravis.
- Mencionar los estudios neurofisiológicos de mayor utilidad para el diagnóstico de Miastenia Gravis.
- Describir las diferencias entre Miastenia Gravis y el Síndrome de Eaton Lambert en el paciente adulto.
- Establecer la eficacia y seguridad del tratamiento inmunosupresor no esteroideo en pacientes adultos con diagnóstico de Miastenia Gravis.
- Estandarizar el manejo en situaciones especiales (manejo perioperatorio y embarazo) de pacientes adultos con diagnóstico de Miastenia Gravis.
- Especificar cuál es la utilidad de la timectomía en pacientes adultos con Miastenia Gravis.
- Establecer el mejor tratamiento posible en pacientes adultos que cursan con crisis miasténica.
- Enunciar los criterios de referencia y contrarreferencia entre los diferentes niveles de atención de pacientes adultos con diagnóstico de Miastenia Gravis.

Lo anterior favorecerá la mejora en la calidad y efectividad de la atención a la salud contribuyendo al bienestar de las personas, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

1.6. Preguntas clínicas

1. En pacientes adultos con sospecha de Miastenia, ¿Cuál es el cuadro clínico más frecuente y cuáles son los estudios de cabecera (pruebas de consultorio) con mayor utilidad para el diagnóstico?
2. En pacientes adultos mayores de 19 años, ¿cuál es la utilidad diagnóstica, terapéutica y pronóstica de las pruebas inmunológicas en Miastenia Gravis?
3. En pacientes mayores de 19 años, ¿cuáles son los estudios neurofisiológicos de utilidad para el diagnóstico de Miastenia Gravis?
4. En pacientes mayores de 19 años, ¿cuáles son las principales diferencias entre Miastenia Gravis y Síndrome de Eaton-Lambert?
5. En pacientes mayores de 19 años, con diagnóstico de Miastenia Gravis, ¿cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento inmunosupresor no esteroideo?
6. En pacientes mayores de 19 años, con diagnóstico de Miastenia Gravis, ¿cuál es la manejo en situaciones especiales tales como embarazo o tratamiento perioperatorio?
7. En pacientes mayores de 19 años con diagnóstico establecido de Miastenia Gravis, ¿cuál es la eficacia y seguridad de la timectomía para las distintas formas de Miastenia?
8. En pacientes mayores de 19 años con diagnóstico de crisis miasténica, ¿cuál es el mejor tratamiento disponible?
9. ¿En qué condiciones se debe referir a un paciente con Miastenia Gravis a los diferentes niveles de atención?

2. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

En apego al Manual Metodológico para la Integración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud[1], las evidencias y recomendaciones incluidas en esta GPC fueron realizadas en respuesta a los criterios de priorización de las principales enfermedades en el Sistema Nacional de Salud. Por consiguiente, se convocó a un grupo de desarrollo interdisciplinario de expertos que delimitaron el enfoque, los alcances y las preguntas clínicas, que llevaron a cabo la búsqueda sistemática y exhaustiva de la información científica y al obtener los documentos realizaron la lectura crítica, extracción y síntesis de la evidencia. A continuación formularon las recomendaciones tomando en cuenta el contexto de la evidencia según el rigor y la calidad metodológica de los estudios, considerando la magnitud del riesgo-beneficio, costo-efectividad, valores y preferencias de los pacientes, así como la disponibilidad de los insumos; finalmente se envió la GPC para validación por expertos externos. Al contar con la versión final de la GPC, se presentó para su autorización al Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica para su publicación y difusión en el Catálogo Maestro[2].

Los autores utilizaron para graduar las evidencias y recomendaciones, la escala[3]: **NICE**.

---

[1] *Metodología para la integración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. México: Secretaría de Salud, 2015. Disponible en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/METODOLOGIA_GPC.pdf [Consulta 28/01/2019].*

[2] *Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica (CMGPC). México: Secretaría de Salud. Disponible en https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/catalogo-maestro-de-guias-de-practica-clinica-cmgpc-94842 [Consulta 28/01/2019].*

[3] *Las evidencias y recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base conservaran la graduación de la escala original utilizada por cada una de ellas.*

Logotipos y su significado empleados en los cuadros de evidencias y recomendaciones de esta guía[4].

Evidencia: información científica obtenida mediante la búsqueda sistemática, que da respuesta a una pregunta clínica precisa y específica. Debe incluir la descripción del estudio, tipo de diseño, número de pacientes, características de los pacientes o de la población, contexto de realización, intervenciones, comparadores, medidas de resultados utilizados, resumen de los resultados principales, comentarios sobre los problemas específicos del estudio y evaluación general del estudio.

Recomendación clave: acción con el mayor impacto en el diagnóstico, tratamiento, pronóstico, reducción en la variación de la práctica clínica o en el uso eficiente de los recursos en salud.

Recomendación: acción desarrollada de forma sistemática para ayudar a profesionales y pacientes a tomar decisiones sobre la atención a la salud más apropiada a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica. Debe existir una relación lógica y clara entre la recomendación y la evidencia científica en las que se basan, tiene que ser concisa, fácil de comprender y contener una acción concreta.

Punto de buena práctica (PBP): sugerencia clínica realizada por consenso de expertos, cuando la información obtenida de la búsqueda sistemática fue deficiente, controvertida, inexistente o con muy baja calidad de la evidencia, por lo tanto, no se graduará, con la finalidad de ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a tomar decisiones sobre la atención a la salud.

[4] *Modificado del Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 [Febrero 2018]. Disponible en: [http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo]*

2.1. Diagnóstico clínico

Pregunta 1 En pacientes adultos con sospecha de Miastenia, ¿Cuál es el cuadro clínico más frecuente y los estudios de cabecera (pruebas de consultorio) con mayor utilidad para el diagnóstico?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	Cuadro clínico	
E	La Miastenia Gravis (MG) se caracteriza por debilidad y fatiga muscular que afecta a distintos grupos de músculos. La debilidad muscular empeora con la actividad y mejora con el reposo. Un estudio prospectivo reporta que los músculos oculares, faciales y bulbares son los más frecuentemente afectados por la enfermedad.	**2++** **NICE** *Herrera O, 2009*
E	Existen dos presentaciones clínicas en miastenia gravis: la ocular y la generalizada. En la ocular, la debilidad está limitada a los párpados y a los músculos extraoculares. En la generalizada, se afectan los músculos oculares pero también incluye una combinación variable de músculos bulbares, respiratorios y de las extremidades.	**4** **NICE** *Bird S, 2019*
E	Los músculos principalmente afectados son de la musculatura estriada: 1. Músculos extraoculares: elevador del párpado, orbicular de los ojos, recto superior, inferior e interno, y oblicuo mayor y menor. 2. Músculos de la cara, lengua, maxilar inferior, paladar y faringe. 3. Músculos del cuello, hombros y cintura pélvica. 4. Músculos del tórax y respiratorios en los casos de gravedad. 5. Rara vez toma músculos periféricos de manos y pies.	**4** **NICE** *Herrera O, 2009*
E	En los casos más avanzados, todos los músculos están debilitados, incluyendo: - Diafragma - Abdominales - Intercostales - Esfínteres externos de vejiga y recto La diplopía es un síntoma frecuente y suele observarse con determinadas direcciones de la mirada; al comienzo es transitoria, pero comúnmente se vuelve permanente.	**4** **NICE** *Herrera O, 2009*

E	Al examen físico se puede encontrar: - Ptosis palpebral - Disfagia (se puede acompañar de parálisis del velo del paladar) - Debilidad de los maseteros (característica) - Voz nasal que se acentúa mientras más hable el paciente - Caída de cabeza hacia adelante - Desaparición de pliegues habituales de la cara - Mímica pobre (dificultad para silbar, sonreír y fruncir labios)	**4** **NICE** *Herrera O, 2009*
E	Los síntomas en el fenotipo anti MuSK tienen un inicio y curso subagudos con un franco predominio bulbar; los hallazgos más frecuentes son: 1. Diplopía 2. Disartria 3. Voz nasal 4. Disfagia 5. Debilidad facial (*orbicular orbis*, *oculi* y buccinador) y musculatura cervical	**4** **NICE** *Pretelt F, 2017*
E	En el fenotipo anti MuSK la disfunción bulbar por lo general es grave y se asocia con insuficiencia respiratoria, que es refractaria a tratamiento inmunosupresor. La atrofia de músculos faciales y de la lengua es común. Hay afectación de musculatura extraocular (ptosis palpebral y oftalmoplejía) en el 59% de los casos, seguida de debilidad de músculos con innervación bulbopontina (29%) y debilidad facial, cervical y de extremidades (12%). Al momento de la máxima sintomatología, la afección es generalizada en un 68%.	**4** **NICE** *Pretelt F, 2017*
R	Se debe sospechar Miastenia Gravis en el paciente que presente debilidad fluctuante de músculos esqueléticos (característica cardinal de la enfermedad), que se puede acompañar de verdadera fatiga muscular.	**D** **NICE** *Bird S, 2019* *Herrera O, 2009*
R	Se debe sospechar Miastenia Gravis en los pacientes que se presenten con los signos y síntomas más frecuentes los cuales son: - Síntomas oculares de ptosis y/o diplopía. - Síntomas bulbares como disartria, disfagia y fatiga a la masticación. - Debilidad proximal de extremidades.	**D** **NICE** *Bird S, 2019* *Pretelt F, 2017* *Herrera O, 2009*
	Prueba de la bolsa de hielo (ice pack test)	

E	La prueba de la bolsa de hielo se puede utilizar como parte de la evaluación neurológica en el paciente con ptosis. La prueba se basa en el principio fisiológico de que la transmisión neuromuscular mejora a temperaturas musculares más bajas. En los pacientes con miastenia, la ptosis se puede revertir con enfriamiento directo de los músculos del párpado.	**4** **NICE** *Bird S, 2019*
E	La sensibilidad de la prueba de la bolsa de hielo es de aproximadamente 80% en aquellos pacientes con ptosis prominente debida a la miastenia. No se ha establecido el valor predictivo de éste estudio, y debe considerarse una extensión de la exploración física más que un estudio de diagnóstico.	**4** **NICE** *Bird S, 2019*
R	Se puede utilizar la prueba de la bolsa de hielo para dar soporte al diagnóstico de Miastenia Gravis (tomando en cuenta sus limitaciones) en pacientes con ptosis, pero no es útil en aquellos pacientes con debilidad de músculos extraoculares.	**D** **NICE** *Bird S, 2019*
	Pruebas farmacológicas **Prueba Tensilon o prueba del edrofonio**	
E	***Esta prueba ya no se encuentra disponibles en Estados Unidos ni en otros países.*** El cloruro de edrofonio es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción corta, que prolonga la duración de la acción de la acetilcolina en la unión neuromuscular, aumenta la amplitud y la duración del potencial en la placa terminal.	**4** **NICE** *Bird S, 2019*
E	Solo debe utilizarse en pacientes con ptosis obvia u otalmoparesis, en quienes la mejoría después de la infusión del fármaco puede ser fácilmente observada. La dificultad para cuantificar la fuerza independientemente de la voluntad en otros grupos musculares vuelve la interpretación de la respuesta al edrofonio poco confiable.	**4** **NICE** *Bird S, 2019*
E	La sensibilidad de esta prueba es de alrededor 70 a 95% para la enfermedad generalizada, y su especificidad es difícil de determinar, ya que ha sido reportada positiva en otros trastornos neuromusculares, como el síndrome de Eaton Lambert, el botulismo, el síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de neurona motora y lesiones cerebrales y del seno cavernoso.	**4** **NICE** *García Zenón T, 2011*
R	No se recomienda la realización de la prueba del edrofonio de manera rutinaria a menos que no se cuente con otros medios para la realización del diagnóstico.	***D*** ***NICE*** *Bird S, 2019* *García Zenón T, 2011*

2.2. Diagnóstico serológico

Pregunta 2 En pacientes adultos mayores de 19 años ¿Cuál es la utilidad diagnóstica, terapéutica y pronóstica de las pruebas inmunológicas en Miastenia Gravis?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Los pacientes con anticuerpos anti-AChR (anticuerpos receptores de acetilcolina), anticuerpos contra el receptor tirosinocinasa muscular específico (MuSK), o LRP4, tienen miastenia gravis seropositiva. En aproximadamente 90% de pacientes con enfermedad generalizada, la demostración de estos anticuerpos provee la confirmación por laboratorio de miastenia. En aquellos con miastenia ocular, la sensibilidad de la prueba con AChR es considerablemente menor, detectable en aproximadamente la mitad de los pacientes. Aunque la sensibilidad de estos anticuerpos varía por enfermedad (generalizada contra ocular) la especificidad para miastenia es muy alta (Ej. 99% para los anticuerpos que se unen a AChR).	**4** **NICE** *Bird S, 2019*
	Anticuerpos anti-receptor de acetilcolina	
E	El encontrar niveles elevados de anticuerpos anti-AChR en el suero de pacientes con sospecha de Miastenia Gravis es la prueba diagnóstica más específica, aunque los niveles de los AChR no están elevados en todos los pacientes con Miastenia Gravis. Es más útil la medición en adultos con Miastenia Gravis generalizada, ya que la prueba es positiva en el 85% de estos pacientes. Los pacientes con Miastenia ocular, sin embargo, solo presentan anticuerpos elevados en el 50% de los casos. La seronegatividad es más común en las formas oculares puras, en enfermedad leve y en remisión.	**4** **NICE** *Pasnoor M, 2018*
E	Esencialmente todos los pacientes con miastenia gravis (98 al 100%) y timoma son seropositivos para estos anticuerpos. El valor predictivo negativo de timoma en la ausencia de anticuerpos de acetilcolina (unión) es alta (99.7%)	**4** **NICE** *Bird S, 2019*
E	El ensayo para el anticuerpo de enlace es el más sensible. Los anticuerpos de enlace AChR son medidos por un radioinmunoensayo estándar y son altamente específicos para miastenia gravis.	**4** **NICE** *Bird S, 2019*

R	En los pacientes con diagnóstico clínico de Miastenia Gravis, se debe confirmar el diagnóstico por medio de pruebas inmunológicas y/o pruebas electrofisiológicas.	**D** **NICE** *Pasnoor M, 2018* *Bird S, 2019*
R	En el diagnóstico de un paciente con sospecha de MG se recomienda primero determinar anticuerpos anti-AChR antes de someter al paciente a pruebas electrofisiológicas.	***D*** ***NICE*** *Pasnoor M, 2018*
R	Se debe realizar la prueba para anticuerpos contra el receptor de acetil colina en todos los pacientes debido a su especificidad. La demostración de la unión de anticuerpos, posible en aproximadamente el 85 % de los pacientes con enfermedad generalizada, provee la confirmación por laboratorio de la Miastenia Gravis.	***D*** ***NICE*** *Pasnoor M, 2018* *Bird S, 2019*
	Anticuerpos anti-MuSK (tirosin-cinasa muscular específica)	
E	El MuSK es una proteína transmembrana presente en la unión neuromuscular. Junto con la lipoproteína LRP4 son parte del receptor para agrina, un proteoglicano de la matriz derivado de las motoneuronas, necesario para la sinapsis.	**4** **NICE** *Pretelt F, 2017*
E	Los anticuerpos anti-MuSK están presentes en el 38 a 50% de los pacientes con miastenia gravis generalizada que son negativos a los anticuerpos anti AcHR.	**4** **NICE** *Pretelt F, 2017*
E	Normalmente los anticuerpos anti-MuSK no están presentes en aquellos con miastenia gravis ocular bien establecida, pero se han detectado en algunos casos.	**4** **NICE** *Pretelt F, 2017*
R	Se deben solicitar anticuerpos anti MuSK en los pacientes con miastenia gravis seronegativa (negatividad para los anticuerpos anti- AChR) y sintomatología distintiva (afección respiratoria grave, axial y bulbar).	**D** **NICE** *Pretelt F, 2017*

2.3. Diagnóstico con pruebas neurofisiológicas

Pregunta 3 En pacientes mayores de 19 años, ¿Cuáles son los estudios neurofisiológicos de utilidad para el diagnóstico de Miastenia Gravis?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	Pruebas electrofisiológicas	
E	En la mayoría de los pacientes una historia clínica característica de miastenia gravis y la presencia de anticuerpos anti-AchR confirma el diagnóstico y no se requiere mayor investigación mediante estudios neurofisiológicos.	***1+*** ***NICE*** *MacGrogan A, 2010*
	Prueba de estimulación nerviosa repetitiva (PENR)	
E	Cuando se lleva a cabo esta prueba en un paciente con MG, se obtiene una disminución de al menos un 10% en la respuesta de los estímulos de 2 Hz a 5 Hz.	***2++*** ***NICE*** *Amandusson A, 2017*
E	Entre las pruebas electrofisiológicas, la Prueba de estimulación nerviosa repetitiva (PENR) es la preferida para miastenia gravis, sin embargo, si el paciente solo tiene signos y síntomas oculares puede considerarse realizar primero electromiografía de fibra única (SFEMG, por sus siglas en inglés).	***2++*** ***NICE*** *Abraham, 2017*
E	La sensibilidad de la PER en el diagnóstico de MG va de 53% (solo en el músculo anconeo) al 100% en MG generalizada, y 60% para la PER de dos pasos (en el abductor del quinto dedo). El rango habitual de sensibilidad es de 65 a 80%.	***4*** ***NICE*** *Nicolle MW, 2016*
E	La sensibilidad de la PER en la miastenia ocular (MO) es más baja, de solo 10 a 17%. La especificidad no ha sido discutida. Sin embargo, en estudios más recientes se encontró que la evaluación de músculos faciales tiene mayor rendimiento en MG oculobulbar, incluyendo la PER de los músculos nasal, orbicular del ojo y frontal.	***4*** ***NICE*** Chiou-Tan F, 2015

E	En un grupo de pacientes con MG ocular y oculobulbar se observó que el musculo nasal tuvo mayor rendimiento, 66.7% y 92.3% respectivamente.	***4*** ***NICE*** *Lee TH, 2019*
E	En un estudio de cohorte retrospectivo de 201 pacientes en que se analizaron los parámetros de la estimulación nerviosa repetitiva disponibles en pacientes con diagnóstico confirmado de Miastenia Gravis generalizada se encontró que el deltoides tuvo la mayor sensibilidad para todos los subtipos clínicos, y la disminución más pronunciada de la amplitud (p=0.0002) y del área (p < 0.0001).	***2++*** ***NICE*** *Amandusson A, 2017*
R	Se sugiere utilizar esta prueba como inicial debido a su disponibilidad. La sensibilidad mejora si la debilidad es severa y puede llegar a más del 90% en pacientes con crisis miasténica.	***B*** ***NICE*** *Amandusson A, 2017*
✓	Se debe tomar siempre en cuenta que la sensibilidad de la PENR es muy baja en pacientes con miastenia ocular.	***PBP***
	Electromiografía de fibra simple o única	
E	La electromiografía de fibra simple o única es más demandante técnicamente que la estimulación nerviosa repetitiva, pero es la prueba de diagnóstica con la mayor sensibilidad para Miastenia Gravis. Esta técnica permite el registro simultáneo de los potenciales de acción de dos fibras musculares inervadas por el mismo axon motor. La variabilidad en tiempo del segundo potencial de acción en relación al primero se le llama “jitter”. Cualquier desorden que reduce el factor de seguridad de la transmisión en la unión neuromuscular producirá un incremento en el jitter. Para potenciar la sensibilidad, se pueden estudiar los músculos faciales y de las extremidades.	**2++** **NICE** *Padua L, 2014*
E	En un estudio prospectivo de 100 pacientes con Miastenia Gravis diagnosticada por clínica (en su mayoría ocular o leve generalizada), la electromiografía de un único músculo facial (orbicular) mostró una sensibilidad de 98 y de 70%, respectivamente. Los valores predictivos positivos y negativos fueron de 79 y 97%, respectivamente.	**2++** **NICE** *Padua L, 2014*

E	La sensibilidad de la electromiografía de fibra única para el diagnóstico de miastenia gravis va de 82% a 99%, con la mayor sensibilidad al evaluar dos músculos si el primero fue normal.	***4*** ***NICE*** *Nicolle MW, 2016*
E	La evaluación de músculos faciales puede incrementar la sensibilidad de las pruebas de la unión neuromuscular, particularmente en aquellos con síntomas solo faciales u oculobulbares o quienes son seropositivos para anticuerpos MuSK.	***4*** ***NICE*** *Chiou-Tan F, 2015*
E	La EMG con aguja concéntrica es comparable a la EMG de fibra única, aunque las dos técnicas no han sido comparadas en el mismo paciente.	***4*** ***NICE*** *Chiou-Tan F, 2015*
Rc	Se deben realizar primero estudios de estimulación nerviosa repetitiva, seguidos de la electromiografía de fibra única, si el diagnóstico es incierto.	***D*** ***NICE*** *Chiou-Tan F, 2015*
R	En pacientes seronegativos o limítrofes puede ser útil una evaluación más extensa con la prueba de edrofonio (La sensibilidad de este test oscila entre 71.5% a 95% en MG generalizada) y las pruebas neurofisiológicas que incluyen medición electromiográfica del potencial de acción muscular con PER y SFEMG.	***D*** ***NICE*** *MacGrogan A, 2010* ***D*** ***NICE*** *Skeie GO, 2010*
R	La PER debe contener al menos la evaluación de dos músculos, sobre todo aquellos que muestren mayor debilidad, por lo que en aquellos pacientes con MG ocular u oculo-bulbar debe incluirse en el protocolo de la prueba el músculo nasal, orbicular del ojo o frontal.	***B*** ***NICE*** *Padua L, 2014*
R	En la realización de la PER se recomienda que el protocolo incluya evaluación del músculo en reposo y post-fatiga, al menos evaluar dos músculos y que uno de ellos sea un músculo facial.	***B*** ***NICE*** *Padua L, 2014*
R	Se recomienda realizar como primera opción la electromiografía de fibra única para la confirmación diagnóstica de miastenia gravis en pacientes sospechosos por su alta sensibilidad; se debe tomar en cuenta su poca disponibilidad y la dificultad para realizarla.	***D*** ***NICE*** *Nicolle MW, 2016*

✓	La evaluación de SFEMG usando aguja concéntrica puede ser una alternativa a la evaluación del "jitter" (la variabilidad en el tiempo del segundo potencial de acción en relación al primero) con EMG de fibra única en lugares donde ésta no esté disponible.	**PBP**

2.4. Diagnóstico diferencial

Pregunta 4 En pacientes adultos mayores de 19 años de edad, ¿cuáles son las principales diferencias entre Miastenia Gravis y Síndrome de Eaton-Lambert?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	El Síndrome de Eaton-Lambert (SEL) es un diagnóstico diferencial importante de la Miastenia Gravis, aunque es sumamente infrecuente, teniendo una prevalencia estimada de 2.8/1,000,000 y una incidencia de 0.7/1,000,000/año	***2++*** ***NICE*** Abenroth D, 2017
E	La presentación clínica del síndrome de Eaton Lambert se caracteriza por debilidad proximal de las piernas, que es el síntoma más temprano y más importante, lo que hace difícil para el paciente levantarse de una silla o subir escaleras. Eventualmente también aparece debilidad que abarca toda la musculatura del hombro.	***4*** ***NICE*** *Ivanovsky T, 2019* *Bird S, 2019*
E	Otras diferencias importantes incluyen: - Es más frecuente que los síntomas se presenten en la mañana y mejoren con el ejercicio. - La disfunción autonómica es un síntoma frecuente (disfunción eréctil en los hombres o boca seca) - La estimulación nerviosa repetitiva en altos porcentajes (20 a 50 ciclos por segundo) produce un gran incremento en el complejo de amplitud del potencial de acción del músculo, así como el ejercicio breve. - Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen cáncer, usualmente cáncer de pulmón de células pequeñas.	***4*** ***NICE*** *Bird S, 2019*

E	El SEL resulta de una anomalía presináptica de la liberación de ACh ocasionada por la presencia de auto-anticuerpos contra los canales de calcio dependientes de voltaje. Aproximadamente el 50% de los pacientes con SEL tiene una malignidad subyacente, en particular cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP), el cual puede no estar presente al momento del diagnóstico. Un estudio de cohorte mostró que a 96% de los pacientes con SEL les será diagnosticado un CPCP dentro del primer año de seguimiento, siendo la tomografía de tórax el método de detección más frecuente (93%).	***2++*** ***NICE*** *Titulaer M, 2008*
E	Las pruebas neurofisológicas (estimulación nerviosa repetitiva y electromiografía de fibra única), pueden distinguir entre un desorden de la unión neuromuscular con defecto presináptico (SEL) de uno postsináptico (MG)	***4*** ***NICE*** *Faye Y, 2015*
Rc	Se recomienda que a personas con sospecha clínica de SEL (Adultos con debilidad muscular proximal asociada con xerostomía, hiporreflexia o arreflexia, constipación y síntomas de debilidad oculobulbar) se realicen estudios neurofisiológicos (prueba de estimulación nerviosa repetitiva) para corroborar el diagnóstico. Los estudios serológicos (anticuerpos contra canales de calcio voltaje dependientes) sólo son complementarios y no sustituyen al electrodiagnóstico.	***D*** ***NICE*** *Ivanovsky T, 2019*

2.5. Tratamiento inmunosupresor no esteroideo

Pregunta 5 En pacientes adultos mayores de 19 años de edad, con diagnóstico de Miastenia Gravis, ¿cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento inmunosupresor no esteroideo?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	La eficacia del tratamiento de la MG con fármacos inmunosupresores no esteroideos (INE) es ampliamente aceptada, aunque no existen ensayos clínicos controlados de alto nivel de evidencia que soporten este hecho, además de no existir estudios comparativos entre dichos fármacos. Los INE utilizados en MG incluyen: Azatioprina, Ciclosporina, Micofenolato de Mofetil, Metotrexate, Tacrolimus y Rituximab.	***1++*** ***NICE*** Hart IK, 2007

E	La elección del fármaco inmunosupresor puede considerarse bajo las siguientes directrices: 1. Azatioprina es el INE de primera elección en el tratamiento de MG debido a su eficacia y buen perfil de seguridad 2. La ciclosporina es un fármaco eficaz aunque sus efectos adversos serios y las interacciones con otros medicamentos limitan su uso 3. Micofenolato de mofetil, metotrexate y tacrolimus, son opciones razonables aunque la evidencia de su eficacia es menor respecto a azatioprina 4. Se debe agregar un INE a los corticosteroides cuando: a. Existan efectos adversos significativos de los corticosteroides (esto a consideración del paciente y/o el médico) b. La respuesta clínica es inadecuada c. La dosis de corticosteroides no se puede reducir debido a la recaída de los síntomas 5. Los INE en monoterapia debe usarse solo cuando los corticosteroides están contraindicados o son rechazados por el paciente así como cuando el paciente tiene una forma leve de MG 6. Una vez alcanzada la estabilidad clínica del paciente con los INE, estos deben reducirse a la dosis mínima efectiva con un ajuste de la dosis cada 3 a 6 meses. Una vez alcanzada la dosis mínima efectiva, esta debe mantenerse durante 6 meses a 2 años 7. En algunos pacientes es necesario el mantenimiento del tratamiento con INE por varios años o incluso de por vida 8. Los pacientes deben ser monitoreados por los posibles efectos adversos particulares de cada INE. Si los efectos adversos superan al beneficio, debe considerarse cambio de INE 9. Los pacientes con MG y positivos para anticuerpos MuSK usualmente son refractarios al manejo con corticosteroides e INE convencionales, por lo que, en esos pacientes, el Rituximab es una opción terapéutica efectiva 10. Del 10 al 15% de los pacientes con MG generalizada y positivos para anticuerpos AChR, serán refractarios al manejo con corticosteroides, INE, inmunoglobulina, plasmaféresis, rituximab y timectomía. En estos pacientes, el Eculizumab no ha demostrado ser un fármaco eficaz	***4*** ***NICE*** *Sanders D, 2016*

	Azatioprina	
E	La azatioprina (AZA) es un análogo de purina, que interfiere con la síntesis de ADN e interrumpe la proliferación de los linfocitos B y T. En un ensayo clínico controlado se evaluó la AZA como agente ahorrador de esteroide, en él se incluyeron 34 pacientes con MG generalizada, divididos en un grupo de prednisolona + azatioprina vs prednisolona + placebo. Los resultados mostraron una mayor reducción de la dosis de prednisolona en el grupo de azatioprina, dado que el 63% de los pacientes del grupo de AZA lograron interrumpir el tratamiento con prednisolona comparado con el 20% del grupo placebo (***p*** = 0.024), logrando reducir los efectos adversos del corticosteroide con un mantenimiento del efecto por 2 años.	***4*** ***NICE*** *Gotterer L, 2016*
	Tacrolimus	
E	El Tacrolimus (TCR) es un inhibidor de la calcineurina menos nefrotoxico que la ciclosporina. La dosis de Tacrolimus para Miastenia varía de una dosis fija de 3 mg a una basada en el peso corporal de 0.05 a 0.1 mg/kg/día. Se deben revisar las concentraciones del medicamento cada 3 o 4 días, después de iniciar y al hacer cambios de dosis. Normalmente, se miden las concentraciones de Tacrolimus cada semana durante un mes, y después, cada 2 o 3 meses. Se debe tomar en ayunas, ya que la comida reduce la absorción hasta un 40%. Los efectos adversos incluyen hiperglucemia, hipomagnesemia y temblores.	***4*** ***NICE*** *Gotterer L, 2016*
E	En una revisión sistemática con meta-análisis que incluyó 5 ensayos clínicos involucrando a 683 pacientes, cuyo objetivo primario fue la reducción de la dosis de glucocorticoides en pacientes con Miastenia Gravis y el objetivo secundario fue la mejoría de sus síntomas que generaban discapacidad, se encontró que el tratamiento con Tacrolimus, no mostró una diferencia significativa para reducir la dosis de glucocorticoides a los 6 y 12 meses comparada con placebo. Las diferencias en la reducción de la dosis de glucocorticoides fueron −1.95 [(−4.20 a 0.30); *p* = 0.09] a los 6 meses y −1.72 [(−4.21 a 0.77); *p* = 0.18] a los 12 meses. Sin embargo, la calidad de vida de los pacientes mejoró en aquellos tratados con tacrolimus, en los que se observó una reducción de los puntajes de las escalas de discapacidad: −1.34 [(−2.46 a 0.23); *p* = 0.02] en la puntuación de la escala QMGS (Quantitative Myasthenia Gravis Score) y −1.10 [(−1.84 a −0.36); *p* = 0,004] en la puntuación de la escala ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Score) a los 6 meses. Los eventos adversos se presentaron en el 23% de los pacientes tratados con tacrolimus y la mayoría de ellos fueron leves.	***1+*** ***NICE*** *Wang L, 2017*

	Micofenolato	
E	El micofenolato mofetilo (MFM) es un inhibidor reversible de la monosfosfato deshidrogenasa de inosina que bloquea la síntesis de purinas e inhibe la proliferación de los linfocitos T y B. Su utilidad en el tratamiento de la MG es en el tratamiento a largo plazo, sobre todo después de los primeros 6 meses de su uso. La dosis inicial es de 500 a 1000 mg dos veces al día. Los efectos adversos más comunes son náusea, diarrea e infecciones como la de vías urinarias y la reactivación de herpes zoster. Se deben solicitar estudios de sangre cada mes durante los primeros 6 meses de tratamiento, y después se puede espaciar este seguimiento. No se debe utilizar durante el embarazo por el riesgo de malformaciones.	***4*** ***NICE*** *Gotterer L, 2016*
E	En un estudio retrospectivo de 102 pacientes con MG con anticuerpos anti-AChR positivos, aproximadamente el 50% de los pacientes lograron remisión de los síntomas después de 6 a 12 meses. Asimismo, después de 24 meses de tratamiento combinado con MMF y prednisona, el 80% de los pacientes logró un remisión de los síntomas, el 55% pudo descontinuar la prednisona por completo y el 75% estaba tomando ≤7,5 mg de prednisona diariamente. Además, el 35% de los pacientes recibieron monoterapia de MMF sin prednisona y obtuvieron una mejoría similar después de 6 a 12 meses.	***2+ B*** ***NICE*** *Hehir M, 2010*
	Ciclosporina	
E	La Ciclosporina (CIS) es un inhibidor de la calcineurina y bloquea la síntesis de IL-2 e interferón por medio de las células T. La preparación microemulsificada de ciclosporina tiene una absorción más confiable. La dosis de mantenimiento es de 5 mg/kg/día y se recomienda mantener un nivel sérico de 100 a 150 ng/ml. Las concentraciones del medicamento se deben revisar a los 2 o 3 días del inicio del mismo y después de cualquier cambio de dosis. Usualmente se miden las concentraciones del medicamento cada semana durante el primer mes, y después de esto cada 3 meses. Puede presentarse toxicidad renal e interacciones con otros medicamentos.	***4*** ***NICE*** *Gotterer L, 2016*
E	En un ensayo clínico que incluyo 39 pacientes con MG dependientes de corticosteroides, la adición de CIS derivo en un mejor estado funcional y la posibilidad de la reducción de la dosis del esteroide; este efecto benéfico fue de inicio rápido (a los 2 meses de tratamiento), sin embargo, los efectos adversos acumulativos ocasionaron que 35% de los pacientes abandonaran el tratamiento y que el 10% presentará un	***4*** ***NICE*** *Gotterer L, 2016*

	deterior lento y progresivo de la función renal.	
	Rituximab	
E	El Rituximab es un anticuerpo monoclonal que actúa contra los linfocitos B CD20 ocasionando una depleción de los mismos. Un número creciente de series de casos respalda su uso en pacientes con MG refractaria a múltiples INE. Hasta la fecha, su principal utilidad es en la MG con anticuerpos MuSK. La dosis estándar es de 375 mg/m2 por semana por 4 semanas consecutivas o 1000 mg cada 2 semanas en dos dosis. Una dosis menor de 500 mg cada dos semanas también es efectiva para Miastenia. Los linfocitos B periféricos se agotan dos semanas después de la infusión, y los linfocitos T permanecen sin cambios. Se pueden presentar algunas reacciones menores como prurito, enrojecimiento, escalofríos.	***4*** ***NICE*** *Gotterer L, 2016*
E	En una revisión sistemática que incluyó a 169 pacientes de series y reportes de casos, se evaluó la eficacia y seguridad del Rituximab para el tratamiento de pacientes con Miastenia Gravis. El 59% de los pacientes presentó positividad para anticuerpos AChR y 34% para anticuerpos MuSK. La efectividad fue definida por escalas (Modified Myasthenia Gravis Foundation of America Postintervention Scale). En general, se observó una efectividad en el 44% de los pacientes con una remisión de síntomas estable y sostenida en el 27%. El 72% de los pacientes que presentaban anticuerpos MuSK logró la efectividad, comparada contra el 30% de los pacientes con positividad para anticuerpos AChR: 5.9 [(2.9 a 12.1); p <0.001]. Las recaídas posteriores al tratamiento disminuyeron más en los pacientes MuSK (p= 0.05). Los factores predictivos de respuesta fueron tener positividad para MuSK, una enfermedad menos grave y menor edad al inicio del tratamiento. Asimismo, entre un subgrupo de respondedores, el 26% de los pacientes con AChR y el 82% de los pacientes con MuSK mostraron una disminución en los títulos de anticuerpos posteriores al tratamiento. En general, el Rituximab fue bien tolerado observando niveles séricos del mismo y efecto en la depleción de linfocitos B $CD20^+$ hasta 20 y 16 semanas posteriores al tratamiento, respectivamente, después de 4 infusiones semanales.	***1+*** ***NICE*** *Tandan R, 2017*
	Eculizumab	

E	La MG generalizada refractaria ocurre en 10 a 15% de los pacientes positivos para anticuerpos AChR. El Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente con alta afinidad a la proteína terminal C5 del complemento humano, inhibiendo así su escisión enzimática hacia las proteínas C5a y C5b y previniendo la quimiotaxis inducida por C5a de células proinflamatorias así como la formación del complejo de ataque a membrana inducido por C5.	***1++*** ***NICE*** *Howard J, 2017*
E	En un ensayo clínico multicéntrico de fase III realizado en 76 hospitales de 17 países, que incluyó a 125 pacientes con MG generalizada refractaria a corticorteroides, INE, Inmunoglobulina y/o Plasmaféresis, Timectomía y Rituximab, se comparó la eficacia de Eculizumab vs Placebo durante 26 semanas. El desenlace primario fue demostrar eficacia mediante la mejoría en el puntaje de la escala Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living Profile, una evaluación informada por el paciente. El estudio fue negativo, no habiendo diferencias significativas entre el grupo de Eculizumab y el grupo placebo (p=0·0698). Sin embargo, algunos desenlaces secundarios sí tuvieron diferencias significativas, lo que dará pie a nuevos ensayos clínicos futuros, sin que esto signifique que el fármaco puede asumirse como eficaz en este momento.	***1++*** ***NICE*** *Howard J, 2017*
Rc	Se recomienda utilizar Azatioprina a dosis 2 a 3 mg/kg/día como fármaco de primera línea en pacientes con MG que estén recibiendo tratamiento corticosteroide, con la finalidad de reducir las dosis del mismo o incluso poder precindir de él	***D*** ***NICE*** *Gotterer L, 2016*
R	Se recomienda utilizar los siguientes INE como tratamiento de segunda línea en pacientes con MG que estén recibiendo tratamiento corticosteroide y no hayan respondido o tolerado el tratamiento adjunto con azatioprina 1. Micofenolato de mofetil a dosis de 500 a 1500 mg cada 12 horas 2. Tacrolimus a dosis de 0.05 mg/kg/día a 0.1 mg/kg/día	***B*** ***NICE*** *Hehir M, 2010*
R	Se recomienda el uso de ciclosporina a dosis 5 mg/kg/día como INE de segunda línea sólo en pacientes con enfermedad agresiva y que puedan tener un estrecho seguimiento de sus posibles efectos adversos	***D*** ***NICE*** *Gotterer L, 2016*

R	Se recomienda el tratamiento con Rituximab a dosis de 1000 mg IV cada 2 semanas, durante 4 semanas, en pacientes con MG refractaria y positividad para MuSK que no hayan respondido al tratamiento corticosteroide e INE convencionales	***A*** ***NICE*** *Tandan R, 2017*
✓	Es necesario conocer la farmacología, incluyendo posología, efectos adversos, contraindicaciones y monitoreo subsecuente del INE que se elija para el tratamiento del paciente con MG (Tabla 1)	**PBP**
	Inmunoglobulina	
E	Una revisión sistemática de 7 ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de las exacerbaciones de miastenia gravis o para el tratamiento de la miastenia gravis crónica reporta, en un estudio, que la inmunoglobulina intravenosa comparada con placebo muestra cierta eficacia después de 14 días de tratamiento en el score cuantitativo de miastenia gravis: -1.60 (IC 95%, - 3.23 a 0.03), otro estudio reporta que no hay diferencias significativas entre dar 1g/kg o 2 g/kg y otro no reporta diferencias significativas entre la inmunoglobulina y la metilprednisolona.	**1+** **NICE** *Gajdos P, 2012*
E	En miastenia gravis crónica, no existe suficiente evidencia de ensayos clínicos para determinar si la administración de inmunoglobulina intravenosa es eficaz.	**1+** **NICE** *Gajdos P, 2012*
E	Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia fueron: fiebre, náusea y cefalea.	**1+** **NICE** *Gajdos P, 2012*
R	Se recomienda utilizar inmunoglobulina en aquellos pacientes que presenten deterioro de miastenia.	**A** **NICE** *Gajdos P, 2012*
R	No existe evidencia al momento que favorezca la utilización de la dosis de inmunoglobulina de 2 g/kg sobre la dosis de 1g/kg en el tratamiento de pacientes con miastenia gravis.	**A** **NICE** *Gajdos P, 2012*

	Plasmaféresis	
E	Un estudio de cohorte retrospectivo de 1053 pacientes de pacientes con miastenia gravis a los que se les realizó plasmaféresis en los primeros 2 días de admisión hospitalaria mostró que si se retrasaba el recambio plasmático se presentaba una mayor mortalidad (6.56% vs. 1.15%, P<0.001) e incrementaban las complicaciones (29.51% vs. 15.29%, P<0.001).	**2++** **NICE** *Mandawat A, 2011*
R	Si se decide utilizar plasmaféresis como tratamiento en pacientes con miastenia, se recomienda realizarla en los primeros dos días de admisión hospitalaria para reducir la mortalidad y las complicaciones asociadas.	**B** **NICE** *Mandawat A, 2011*

2.6. Tratamiento en situaciones especiales

Pregunta 6 En pacientes mayores de 19 años, con diagnóstico de Miastenia Gravis, ¿cuál es el manejo en situaciones especiales tales como embarazo o tratamiento perioperatorio?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Aproximadamente un tercio de las pacientes con MG pueden presentar exacerbaciones de la enfermedad durante el embarazo. En un estudio retrospectivo se observó que las exacerbaciones durante el embarazo se asocian a una mayor riesgo de aborto espontáneo (p <0,001), parto prematuro (p= 0,04), ruptura prematura de membranas (p= 0,009), parto por cesárea (p= 0,02), prematurez (p < 0.001), bajo peso al nacer (p =0.002) y menor puntuación de Apgar a los 5 minutos (p= 0.043).	***2+*** ***NICE*** *Tanacan A, 2019*
E	La piridostigmina oral es el tratamiento de primera línea en las pacientes con MG y embarazo. Las formas parenterales de otros inhibidores de acetilcolinesterasa como el edrofonio o la neostigmina IV pueden generar contracciones uterinas y están contraindicados en el embarazo.	***4*** ***NICE*** *Sanders D, 2016*
E	La prednisona es el fármaco inmunosupresor de elección en el embarazo. En caso de requerirse un inmunosupresor no esteroideo debido a poca respuesta o efectos adversos del corticosteroide, la azatioprina y la ciclosporina son una opción. Metotrexate, Micofenolato de Mofetil y Rituximab están contraindicados por sus potenciales efectos teratogénicos.	***4*** ***NICE*** *Leroy C, 2015* *Sanders D, 2016*

E	En un estudio observacional de serie de casos, se evaluó la eficacia de la Inmunoglobulina IV (IGIV) como monoterapia. Cinco mujeres con MG fueron evaluadas, su tratamiento para MG incluía piridostigmina e inmunosupresores, y fue cambiado por infusiones mensuales de IGIV a dosis de 0.4 g/kg 2 meses antes del embarazo, el tratamiento con IGIV fue mantenido durante todo el embarazo y hasta un mes post-parto. Los resultaron mostraron que ningún caso presentó exacerbaciones, todas las pacientes mantuvieron un buen estado funcional, la duración del embarazo fue de 38 semanas +/- 5 días y no se presentó ningún caso de miastenia neonatal. Como efectos adversos, sólo tres pacientes presentaron cefalea durante la infusión de IGIV que cedió con paracetamol y disminuyendo la velocidad de infusión.	***3*** ***NICE*** *Gamez J, 2017*
E	La timectomía es un procedimiento que debe reservarse para el periodo postparto y con estabilidad clínica	***4*** ***NICE*** *Sanders D, 2016*
E	En caso de requerirse una mejoría rápida de los síntomas de MG en el embarazo, la inmunoglobulina IV o la plasmaféresis son opciones efectivas y relativamente seguras. En caso de requerirse, siempre debe evaluarse el riesgo beneficio de su uso.	***4*** ***NICE*** *Sanders D, 2016* Feasby T, 2007
E	Todos los recién nacidos de madres con MG deben ser examinados en busca de evidencia de debilidad muscular por miastenia neonatal transitoria, incluso si la miastenia de la madre está bien controlada, así como tener un pronto acceso para la atención critica neonatal en caso de requerirse.	***4*** ***NICE*** *Sanders D, 2016*
Rc	Se recomienda que las pacientes con MG que deseen un embarazo, sean orientadas acerca del mejor momento para la ocurrencia de este, lo cual debe ser basado en su mejor estado clínico y en los fármacos utilizados en ese momento para minimizar los riesgos materno-fetales. El mejor perfil farmacológico recomendado para una mujer en edad fertil que planea embarazarse es piridostigmina y prednisona con o sin azatioprina. En caso de que la paciente se encuentre ya en etapa gestante y este recibiendo alguno de estos fármacos y tenga estabilidad clínica, es recomendable continuarlos.	***4*** ***NICE*** *Leroy C, 2015* *Sanders D, 2016*
Rc	Se recomienda que las pacientes con MG que se encuentren en tratamiento inmunosupresor distinto al de la recomendación anterior y desee embarazarse, sean retirados de la siguiente manera: 1. Metotrexate: 3 meses antes de la concepción 2. Micofenolato de mofetil: 6 semanas antes 3. Rituximab: un año antes de la concepción	***D*** ***NICE*** *Leroy C, 2015* *Sanders D, 2016*

	En caso de que la paciente se encuentre ya en etapa gestante y este recibiendo alguno de estos fármacos es recomendable descontinuarlos y vigilar datos de una posible recaída.	
Rc	Se recomienda que las pacientes que durante el embarazo no respondan a piridostigmina y esteroides, o aquellas que desarrollen crisis miasténica, sean tratadas con IGIV o plasmaféresis. La elección entra estas dos terapias, depende de comorbilidades (por ejemplo, la plasmaféresis no debe utilizarse en sepsis y la IGIV está contraindicada en estados hipercoagulables, falla renal o hipersensibilidad a la inmunoglobulina) y de otros factores incluyendo la disponibilidad de cada hospital.	***D*** ***NICE*** *Leroy C, 2015* *Sanders D, 2016*
✓	Es recomendable el seguimiento y la comunicación multidisciplinaria entre los distintos especialistas durante el embarazo, parto y puerperio.	**PBP**

2.7. Timectomía

Pregunta 7 En pacientes mayores de 19 años de edad con diagnóstico establecido de Miastenia Gravis, ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la timectomía para las distintas formas de Miastenia?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	Timectomía	
E	La timectomía tiene un rol central en el tratamiento de la miastenia gravis. En miastenia gravis timomatosa, el tumor debe ser removido. El grado histológico del tumor, los márgenes de excisión, y cualquier metástasis guían las decisiones de tratamiento que incluyen radiación subsecuente, quimioterapia, y monitoreo. Junto con el timoma, la totalidad del tejido del timo debe ser removido. La mejoría en los síntomas miasténicos puede o no presentarse.	**4** **NICE** *Farmakidis C, 2018*

E	En la miastenia gravis generalizada no timomatosa, la timectomía se ha convertido en el estándar a pesar de la falta de evidencia de un buen ensayo clínico. Debido a la dificultad de realizar ensayos clínicos que incluyan cirugía torácica para enfermedades raras, hace falta evidencia de alta calidad relacionada con la timectomía.	**4** **NICE** *Farmakidis C, 2018*
E	Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, de 126 pacientes, que comparó la timectomía transesternal junto con la administración de prednisona en días alternados contra la administración de prednisona sola encontró que los pacientes sometidos a timectomía presentaron un mejor score cuantitativo de miastenia gravis que a los que se les administró prednisona solamente. (6.15 vs. 8.99, P<0.001) Los pacientes en el grupo de timectomía requirieron una menor cantidad de prednisona. (44 mg vs. 60 mg, P<0.001)	**1+** **NICE** *Wolfe GI, 2016*
E	Además, una menor cantidad de pacientes en el grupo de timectomía requirieron de inmunosupresión con azatioprina (17% vs. 48%, P<0.001 o fueron hospitalizados por exacerbaciones. (9% vs. 37%, P<0.001)	**1+** **NICE** *Wolfe GI, 2016*
R	Se debe realizar imagenología torácica en todos los pacientes con diagnóstico reciente de Miastenia Gravis.	**A** **NICE** *Wolfe GI, 2016* *Bird S, 2019*
R	Se debe realizar timectomía en pacientes < 60 años de edad con MG generalizada no timomatosa asociada a anticuerpos receptores de acetilcolina, y a los pacientes < 60 años con MG seronegativa no timomatosa.	**B** **NICE** *Bird S, 2019*

2.8. Crisis miasténica

Pregunta 8 En pacientes mayores de 19 años con diagnóstico de crisis miasténica, ¿Cuál es el tratamiento disponible con mayor eficacia y seguridad?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E	Del 10 al 15% de los pacientes con Miastenia son afectados por una crisis miasténica al menos una vez durante su vida. La media de tiempo para sufrir una crisis miasténica desde el diagnóstico hasta la crisis varía entre 8 a 12 meses. Las mujeres tienen el doble de posibilidades que los hombres para presentar una crisis miasténica. Las crisis presentan una	***4*** ***NICE*** *Wendell L, 2011*

	distribución bimodal. Existe un pico de presentación previo a los 55 años que afecta a las mujeres en una relación 4:1 comparadas con los hombres, y un pico después de los 55 años que afecta hombres y mujeres por igual.	
E	La edad media para admisión hospitalaria en crisis miasténica es de 59 años. Los pacientes que requieren intubación endotraqueal permanecen una media de 17 días en el hospital. El 18% de los pacientes que son ingresados a un hospital por una crisis miasténica requerirán atención por parte de rehabilitación. Actualmente, la mortalidad de éstos pacientes oscila alrededor del 4% y es primordialmente el resultado de comorbilidades.	***4*** ***NICE*** *Wendell L, 2011*
E	Una serie de casos documentó infección en el 38% de los pacientes que se presentaron con crisis miasténica a un servicio de urgencias; lo más común fue encontrar neumonía bacteriana seguida por infecciones de vías respiratorias superiores bacterianas o virales. Otros precipitantes fueron: 1. neumonitis por aspiración 2. cirugía 3. embarazo 4. estado perimenstrual 5. medicamentos varios y 6. disminución de dosis de inmunomoduladores.	***4*** ***NICE*** *Wendell LC, 2011*
E	Las crisis miasténicas involucran los músculos respiratorios superiores, los músculos respiratorios, o la combinación de ambos grupos. Tanto los músculos inspiratorios como expiratorios pueden ser afectados, manifestándose como disnea.	***4*** ***NICE*** *Wendell L, 2011*
E	En Miastenia Gravis con anticuerpos AChR, la debilidad muscular tiende a afectar inicialmente los músculos intercostales y accesorios y después el diafragma.	***4*** ***NICE*** *Wendell L, 2011*
E	Una capacidad vital (CV) < de 1L o una fuerza inspiratoria negativa (NIF) < 20 cm H2O indican debilidad respiratoria significativa. Abas definiciones se utilizan comúnmente para definir crisis miasténica. Además, una fuerza expiratoria positiva (PEF) < 40 cm H2O también puede indicar una crisis.	***4*** ***NICE*** *Wendell L, 2011*
E	A la exploración física, el reclutamiento de músculos accesorios indican una debilidad significativa de músculos inspiratorios, y una tos débil o la dificultad para contar hasta 20 en una sola respiración significa debilidad de los músculos expiratorios.	***4*** ***NICE*** *Wendell L, 2011*

E	La disfunción respiratoria se manifiesta también como obstrucción de vías aéreas superiores si la debilidad de los músculos bulbares o de la vía aérea superior está presente. Los pacientes miasténicos con anticuerpos MuSK, muestran una debilidad bulbar ates que debilidad de músculos respiratorios.	***4*** ***NICE*** *Wendell L, 2011*
E	Los signos de debilidad bulbar incluyen: disfagia, regurgitación nasal, una característica nasal al hablar, discurso staccato (entrecortado), debilidad mandibular (mayor debilidad al cerrar la mandíbula que al abrirla), paresia bifacial, y debilidad de la lengua.	***4*** ***NICE*** *Wendell L, 2011*
	Manejo respiratorio de la crisis miasténica	
E	El soporte respiratorio es indispensable en el manejo de la crisis miasténica. Del 60 al 9% de los pacientes con crisis miasténica requieren intubación y ventilación mecánica. Alrededor del 20% de los pacientes requieren ser intubados durante su estancia en el servicio de Urgencias, y casi el 60% de los pacientes son intubados después de ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos.	***4*** ***NICE*** *Meriggioli MN, 2009*
E	Una vez intubados, los pacientes deben pasar a un ventilador con un volumen corriente de 8-10 cc/kg de peso corporal ideal y un soporte de presión de 8-15 cmH2O para prevenir atelectasias y para minimizar el trabajo respiratorio. El grado de soporte requerido es paciente dependiente.	***4*** ***NICE*** *Meriggioli MN, 2009*
R	En los pacientes que requieren ser intubados se sugiere iniciar con ventilación asistida, con volumenes corrientes de 6-8 mL/kg, frecuencia respiratoria de 12 a 16 x min, y un PEEP de 5 cmH2O. La FiO2 se debe ajustar para alcanzar una SaO2 (saturación de oxígeno) > 92% o una PaO2 (presión arterial de oxígeno) > 70 mmHg.	***4*** ***NICE*** *Godoy DA, 2013*
E	La mejoría en la fuerza de los flexores del cuello y otros músculos adjuntos usualmente se asocia con una mejoría en la fuerza de los músculos respiratorios y bulbares y puede ser una herramienta útil para evaluar la mejoría clínica.	***4*** ***NICE*** *Meriggioli MN, 2009*
R	El destete del ventilador se debe iniciar después que el paciente demuestra mejoría clínica usualmente con una capacidad vital de más de 15 mL/kg. El paciente debe ser cambiado a una modalidad espontánea de ventilación en la que todas las respiraciones son iniciadas por el paciente. Si el paciente no tolera el destete, se debe reinstaurar un parámetro de ventilación asistida.	***D*** ***NICE*** *Meriggioli MN; 2009*

E	En una serie de casos, se identificaron 3 factores de riesgo independientes para intubación prolongada (>14 días): 1. Edad > 50 años 2. Capacidad vital máxima de <25 mL/kg en días post intubación 1 a 6. 3. Bicarbonato sérico > 30 mmol/L. Los pacientes sin factores de riesgo permanecieron hospitalizados menos de 2 semanas, mientras que el 88% de los pacientes con los tres factores de riesgo permanecieron más de 14 días en el hospital.	***4*** ***NICE*** *Wendell L, 2011*
R	Se recomienda extubar a un paciente que cursó con crisis miasténica antes de 14 días si no presenta los factores de riesgo enunciados previamente.	***D*** ***NICE*** *Wendell L, 2011*
E	Las fallas en la extubación se asocian comúnmente a tos débil y a una inadecuada limpieza de vías aéreas. Una edad mayor, la presencia de atelectasias, y la neumonía también se asocian con fallas en la extubación. Se termina realizando traqueostomía en un 14 a 40% de los casos.	***4*** ***NICE*** *Wu JY, 2009*
E	La reintubación ocurre en aproximadamente una cuarta parte del tiempo. Los predictores de reintubación son: 1. Acidosis 2. Capacidad vital forzada disminuída 3. Atelectasias 4. Necesidad de ventilación no invasiva Dos estudios retrospectivos encontraron atelectasias en pacientes que requirieron reintubación. Los pacientes que requieren reintubación tienen estancias más prolongadas en la Unidad de cuidados Intensivos y en su estancia hospitalaria.	***2++*** ***NICE*** *Seneviratne J, 2009*
R	Se sugiere la reintubación temprana, fisioterapia torácica agresiva, y succión frecuente y dar presión positiva al final de la espiración mientras el paciente sea ventilado mecánicamente.	***B*** ***NICE*** *Seneviratne J, 2009*
	Ventilación no invasiva	
E	Un estudio de cohorte retrospectivo en 52 pacientes para evaluar predictores de la duración de la ventilación y para comparar la efectividad de la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica con BiPAP en pacientes con miastenia muestra que el 20% de los pacientes con crisis miasténica pudo ser manejado con ventilación no invasiva. Los predictores independientes del éxito de la ventilación no invasiva son: 1. Bicarbonato sérico < 30 mmol/L 2. Score APACHE II < 6	***2++*** ***NICE*** *Seneviratne J, 2009*

	El predictor independiente del fracaso de la ventilación no invasiva es la hipercapnia (PCO2 > 45 mmHg).	
R	Se puede utilizar la ventilación no invasiva (BiPAP) para prevenir intubación o reintubación en pacientes con crisis miasténica. Si el paciente continúa con sensación de falta de aire, incrementa el trabajo respiratorio, presenta taquipnea o hipercapnia debe ser manejado con intubación endotraqueal o ventilación mecánica.	***B*** ***NICE*** *Sereviratne J, 2009*
	Tratamiento de crisis miasténica	
E	Los dos tipos de tratamiento farmacológicos primarios disponibles para crisis miasténica son la inmunoglobulina intravenosa y el recambio plasmático. Estas empiezan a funcionar a los pocos días, pero los beneficios solo duran unas cuantas semanas.	***4*** ***NICE*** *Bird S, 2019*
E	El recambio plasmático es un tratamiento establecido para los pacientes gravemente enfermos que cursan con una crisis miasténica. Aunque no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados para esta indicación. El beneficio clínico usualmente solo dura de 3 a 4 semanas. Además, los niveles del receptor de acetilcolina rebotan en semanas si no se utiliza inmunoterapia (corticosteroides).	***4*** ***NICE*** *Bird S, 2019*
R	Se sugiere iniciar con 5 recambios (3 a 5 L de plasma cada uno) a lo largo de 7 a 14 días. Aunque se realicen diariamente en algunas circunstancias, los recambios hechos en cualquier otro día son probablemente más efectivos para reducir los niveles de anticuerpos debido al tiempo que toma para la inmunoglobulina extravascular recuperar equilibrio despues del recambio.	***4*** ***NICE*** *Bird S, 2019*
E	La inmunoglobulina intravenosa se utiliza para revertir rápidamente la exacerbación de miastenia.	
E	Un ensayo clínico de 173 pacientes con exacerbación aguda de miastenia gravis, no encontró diferencias significativas en el desenlace primario (el score muscular de miastenia) después de una dosis de 2g/kg (dada a 1 g/kg en dos días consecutivos) comparada con la dosis de 1g/kg (dada como 1g/kg en el día uno y como placebo en el día dos). La dosis de 1g/kg administrada en una sola dosis podría ser la dosis intravenosa óptima, dado el alto costo de las infusiones de la inmunoglobulina intravenosa.	***1+*** ***NICE*** *Bird S, 2019*

R	Se sugiere una dosis única de inmunoglobulina intravenosa de 1 g/kg de peso en los pacientes con crisis miasténica.	***A*** ***NICE*** *Bird S, 2019*
E	No existe evidencia clara que favorezca el uso de plasma sobre inmunoglobulina o viceversa. La evidencia solo sugiere que el recambio plasmático actúa de manera más rápida que la inmunoglobulina intravenosa en pacientes graves. La mayoría de expertos neuromusculares aún prefieren el recambio plasmático como primera línea de tratamiento para las crisis miasténicas, en parte por su rápido inicio de acción. Sin embargo, otros prefieren la inmunoglobulina porque es más fácil de administrar y tiene una menor incidencia de eventos adversos.	***4*** ***NICE*** *Bird S, 2019*
R	Se sugiere utilizar inicialmente recambio plasmático en los pacientes con crisis miasténica debido a su rápido inicio de acción y su efectividad.	***D*** ***NICE*** *Bird S, 2019*
	Tratamiento inmunomodulador	
E	El pico del beneficio con corticosteroides inicia a los dos o tres semanas y alcanza su máximo beneficio a los 5.5 meses.	***4*** ***NICE*** *Bird S, 2019*
R	Se deben iniciar glucocorticoides orales o nasales a una dosis moderada o alta (Ej. prednisona 60 a 80 mg/día) en la mayoría de los pacientes con crisis miasténica para otorgar un periodo más largo de beneficio después de las semanas dadas por las terapias rápidas (recambio plasmático e inmunoglobulina intravenosa)	***D*** ***NICE*** *Bird S, 2019*
✓	Al iniciar glucocorticoides a altas dosis se puede presentar un deterioro transitorio de debilidad y de síntomas miasténicos que puede llegar a ser serio en casi la mitad de los casos, y que puede requerir ventilación mecánica. Normalmente esto ocurre entre el día 5 y 10 del inicio de los glucocorticoides.	***PBP***

2.9. Criterios de referencia

Pregunta 9 ¿En qué condiciones se debe referir a un paciente con Miastenia Gravis a los diferentes niveles de atención?

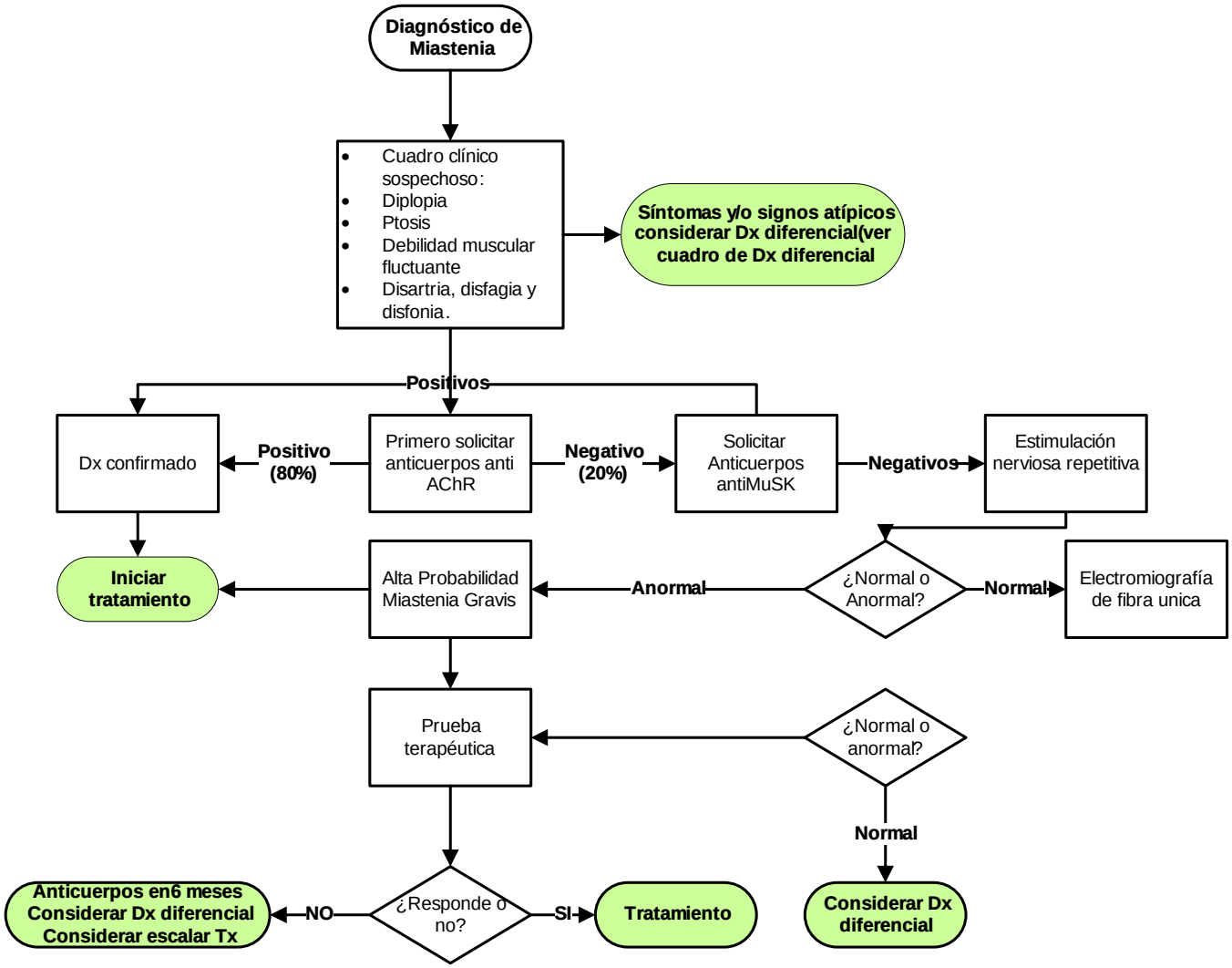
	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	Criterios de referencia al 2° nivel de atención	
✓	Pacientes con miastenia gravis de inicio ocular con progresión rápida a la afectación de músculos bulbares, así como aquellos con presentación aguda, afectación bulbar severa y crisis miasténica.	**PBP**
	Terapia Intensiva	
✓	Se ingresará a unidad de cuidados intensivos cuando se requiera de ventilación mecánica; debiéndose suspender fármacos anticolinesterásicos así como aquellos que favorezcan crisis miasténica. Es fundamental proporcionar tratamiento para comorbilidades (antimicrobianos dirigidos en caso de neumonía y profilaxis antitrombótica)	**PBP**
	Criterios de referencia a 3er nivel de atención	
✓	Se enviará a cirugía cardiotorácica aquellos pacientes candidatos a timectomía. Es necesario disponer de la valoración preoperatoria, paciente estable con tratamiento específico y estudios de rayos X e imagen complementarios (tomografía computada de mediastino o resonancia magnética)	**PBP**
✓	Aquellos pacientes definidos con refractariedad farmacológica.	**PBP**
✓	Paciente con miastenia gravis y remisión completa, remisión farmacológica y manifestaciones mínimas (MM-0)	**PBP**
	Contrarreferencia a 1er nivel	
✓	Paciente con Miastenia Gravis y remisión completa, remisión farmacológica y manifestaciones mínimas.	**PBP**

	Contrarreferencia a 2° nivel	
	Paciente timectomizado, sin debilidad moderada a severa ó dificultad ventilatoria y sin complicaciones postoperatorias. Paciente con remisión de : 1. Debilidad 2. Crisis inminente 3. Crisis miasténica Caso farmacológicamente refractario con mejoría funcional que después del tratamiento cumple los criterios anteriores.	**PBP**

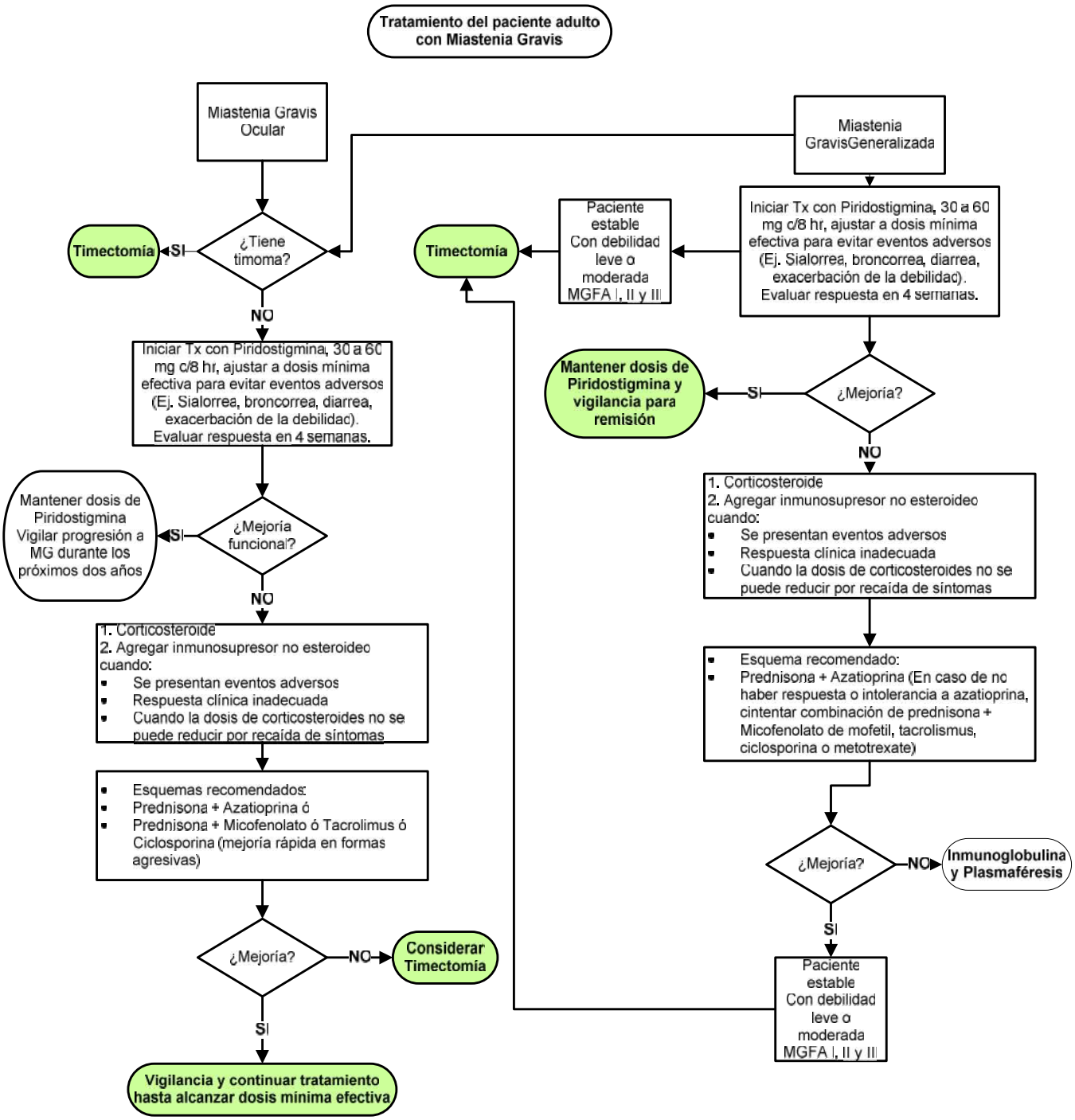
3. ANEXOS

3.1. Diagramas de flujo

Algoritmo 1. Diagnóstico de Miastenia Gravis



Algoritmo 2. Tratamiento del paciente adulto con Miastenia Gravis



3.2. Cuadros o figuras

Cuadro 1. Clasificación Clínica de la Myasthenia Gravis Foundation of America

Clase	Características
Clase I	Cualquier debilidad ocular muscular Puede presentar debilidad al cierre de los párpados La fuerza muscular en el resto del cuerpo es normal
Clase II	Debilidad leve que afecta a otros músculos que no son los oculares
IIa	Afección predominante en miembros, músculos axiales o en ambos Puede presentar afectación en músculos orofaríngeos
IIb	Afectación que predomina en músculos orofaríngeos, respiratorios, o ambos
Clase III	Debilidad moderada que afecta a otros músculos que no son los oculares Puede presentarse debilidad de los músculos oculares de cualquier grado de severidad
III a	Afectación que predomina en miembros, músculos axiales, o en ambos Puede presentar afectación de músculos orofaríngeos
III b	Afectación predominante en músculos orofaríngeos, respiratorios, o en ambos Puede presentar afectación menor o igual en miembros, músculos axiales, o en ambos
Clase IV	Debilidad severa que afecta otros músculos que no son los oculares Puede presentar debilidad de los músculos oculares de cualquier severidad
IV a	Afectación que predomina en miembros y/o en músculos axiales Puede presentar afectación de músculos orofaríngeos
IV b	Afecta predominantemente músculos orofaríngeos, los músculos respiratorios, o ambos. Puede presentar afectación de miembros, músculos axiales, o ambos
Clase V	Definida por intubación, con o sin ventilación mecánica, excepto cuando se emplea en el manejo postoperatorio de rutina. El uso de una cánula de alimentación sin intubación sitúa al paciente en Clase IV b

Fuente: Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology 2000;55(1):16–23.

Cuadro 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.

Fuente: Castro Suárez S, Caparó Zamalloa C, Meza Vega M. Actualización en Miastenia Gravis. Rev Neuropsiquiatr 80 (4), 2017.

Cuadro 3. Diagnóstico diferencial de Miastenia Gravis

Patología que puede imitar clínicamente a la Miastenia Gravis	Características diferenciadoras
Síndrome de Eaton Lambert	Debilidad proximal de extremidades Areflexia Boca seca Anticuerpos e los canales de calcio mediados por votaje
Síndromes de Miastenia congénitos	Usualmente inician en la infancia/edad pediátrica Historial familiar positivo Serologías negativas para Miastenia Gravis
Síndrome Miller Fisher	Arreflexia Ataxia sensorial Anticuerpos GQ1b
Signos del tallo cerebral	Síndromes de afectación regional (Entumecimiento facial, síndrome Horner Inicio agudo
Miopatías mitocondriales	Oftalmoplejia progresiva externa sin diplopía Inicio gradual

Fuente: Gwathmey KG, Burns TM. Myasthenia Gravis. Semin Neurol. 2015 Aug;35(4):327-39.

Cuadro 4. Maniobras de fatigabilidad clínica

Maniobras	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, o debilidad objetivada con tareas manuales
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 Suárez S, Caparó Zamalloa C, Meza Vega M. Actualización en Miastenia Gravis. Rev Neuropsiquiatr 80 (4), 2017.

Cuadro 5. Principales anticuerpos en Miastenia Gravis

Anticuerpos	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.

Fuente: Castro Suárez S, Caparó Zamalloa C, Meza Vega M. Actualización en Miastenia Gravis. Rev Neuropsiquiatr 80 (4), 2017.

Cuadro 6. Clasificación de la Miastenia gravis según anticuerpos y edad de inicio.

Subgrupos de MG	Anticuerpos	Edad de inicio	Timo
MG de inicio temprano	Receptor de Acetilcolina	Menor de 50 años	Frecuente: hiperplasia tímica
MG de inicio tardío	Receptor de Acetilcolina	Mayo de 50 años	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

Fuente: Castro Suárez S, Caparó Zamalloa C, Meza Vega M. Actualización en Miastenia Gravis. Rev Neuropsiquiatr 80 (4), 2017

Cuadro 6. Fármacos de prescripción común que se asocian con deterioro de Miastenia Gravis

Telitromicina	Antibióticos macrólidos utilizados en neumonía Advertencia por parte de la FDA de la "caja negra" para pacientes con Miastenia Gravis Nunca utilizarla en Miastenia Gravis
Azitromicina	Antibiótico macrólido comúnmente prescrito Utilizar con mucha precaución
Ciprofloxacino y levofloxacino	Antibióticos comúnmente prescritos Asociación rara con deterioro de Miastenia Gravis Advertencia por parte de la FDA de la "caja negra" para pacientes con Miastenia Gravis Utilizar con mucha precuación
Gentamicina, neomicina	Antibióticos aminoglucósidos Utilizar con precaución si no hay tratamiento alternativo disponible Tobramicina es un aminoglucósido más seguro para Miastenia Gravis
Toxina botulínica	Nunca utilizar en Miastenia Gravis
Esteroides	Tratamiento común para Miastenia Gravis Conocido por causar un deterioro transitorio de Miastenia Gravis durante las primeras 2 semanas previas a la mejoría Se debe monitorear a los pacientes durante su utilización
Quinina	Utilizada en el tratamiento contra la malaria, como analgésico, como antiinflamatorio, y para dolor abdominal (dolor tipo cólico)
Procainamida	Antiarrítmico Utilizar con precaución
Beta bloqueadores	Comúnmente utilizado en hipertensión, enfermedad coronaria y migraña Potencialmente peligroso en Miastenia Gravis Utilizar con precaución
Magnesio	Potencialmente peligroso si se usa de forma intravenosa, especialmente en un entorno de enfermedad renal Utilizar con precaución
D-penicilamina	Tratamiento para artritis reumatoide, se utiliza también como agente quelante Puede causar Miastenia Gravis
Vacunas	Se cree son seguras en Miastenia Gravis El deterior relacionado con vacunación es muy raro Los pacientes con Miastenia Gravis en tratamiento con prednisona, azatioprina, micofenolato u otros inmunosupresores deben evitar vacunas de virus vivos atenuados (vacunas de herpes, vacuna de

	influenza en su forma en spray)

Fuente: Gwathmey KG, Burns TM. Myasthenia Gravis. Semin Neurol. 2015 Aug;35(4):327-39.

Cuadro 7. Precipitantes de crisis miasténica

Estresores	Fármacos
Estresores físicos	Interferón alfa
Neumonitis por aspiración	Antibióticos
Infección	Aminoglucósidos
Estado premenstrual	Gentamicina
Embarazo	Estreptomicina
Deprivación de sueño	Ampicilina
Cirugía	Macrólidos
Estresores ambientales	Eritromicina
Estresor emocional	Quinolonas
Dolor	Ciprofloxacino
Temperaturas extremas	Polimixina
Disminución de fármacos inmunomoduladores	Anticonvulsivos
	Gabapentina Fenitoína
	Antagonistas beta adrenérgicos
	Calcioantagonistas
	Medios de contraste
	Magnesio Metimazol
	Prednisona
	Procainamida
	Quinidina

Fuente: Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. Neurohospitalist. 2011 Jan;1(1):16-22.

3.3. Listados de recursos

3.3.1. *Cuadro de medicamentos*

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **Miastenia Gravis** del **Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud:**

Medicamentos					
Clave	**Principio activo**	**Presentación y dosis**	**Efectos adversos**	**Monitorización**	**Contraindicaciones**
010.000.3461.00	Azatioprina (AZA)	TABLETA Cada tableta contiene: Azatioprina 50 mg. Envase con 50 tabletas. Oral. Adultos: Como inmunosupresor para transplante: de 1 a 5 mg/kg de peso corporal diario. Otras afecciones: 3 mg/kg de peso corporal/día, la dosis se reduce de acuerdo con la respuesta y la tolerancia.	Anorexia, náusea, vómito, leucopenia, anemia, pancitopenia, infecciones, hemorragias, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad.	Con biometría hemática y función hepática semanalmente el primer mes y después cada mes los primeros 6 meses. Reducir la dosis si la cuenta de leucocitos es ≤4000 células por mm^3, y discontinuarla si es ≤3000 células por mm^3 o si existen alteraciones en la función hepática ≥3 veces el rango normal	Hipersensibilidad al fármaco, tratamiento previo con agentes alquilantes. Disfunción hepática, infecciones sistémicas. Interacciones Con el alopurinol se inhibe su biotransformación y aumentan sus efectos adversos. Puede antagonizar el bloqueo neuromuscular producido por pancuronio.
010.000.5306.00	Ácido micofenólico	COMPRIMIDO Cada comprimido contiene: Micofenolato de mofetilo 500 mg. Envase con 50 comprimidos.	Temblor, insomnio, cefalea, hipertensión, hiperglucemia, hipercolesterolemia,	Con biometría hemática y función hepática semanalmente el primer mes y	Hipersensibilidad al fármaco, embarazo y lactancia

		Oral. Adultos: 1 g cada 12 horas, 72 horas después de la cirugía	hipofosfatemia, hipokalemia, predispone a infecciones sistémicas, anemia, trombocitopenia, leucopenia y reacciones alérgicas.	después cada mes los primeros 6 meses	
010.000.4294.00 010.000.4298.00 010.000.4306.00 010.000.4236.00	Ciclosporina (CIS)	EMULSIÓN ORAL Cada ml contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 100 mg. Envase con 50 ml y pipeta dosificadora. CÁPSULA DE GELATINA BLANDA Cada cápsula contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 100 mg. Envase con 50 cápsulas CÁPSULA DE GELATINA BLANDA Cada cápsula contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 25 mg. Envase con 50 cápsulas. SOLUCIÓN INYECTABLE Cada ampolleta contiene: Ciclosporina 50 mg. Envase con 10 ampolletas con un ml.	Disfunción hepática y renal, hipertensión, temblor, cefalea, parestesia, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, hiperlipidemia, calambres musculares, mialgia, hipertricosis, fatiga.	Niveles de ciclosporina mantenerlos en 100 a 150 ng/mL (medición incial a los 7 días de inicio, después cada semana por un mes y después cada 3 meses)	Alimentos ricos en grasa o jugo de toronja aumentan su biodisponibilidad. Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, octreótido disminuyen su concentración. Eritromicina, claritromicina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales y alopurinol, aumentan su concentración. Administración conjunta con aminoglucósidos, anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, presentan sinergia nefrotóxica. Puede reducir la depuración de digoxina, colchicina, lovastatina, pravastatina

		Intravenosa u oral. Adultos y niños: 15 mg/kg de peso corporal 4 a 12 horas antes del transplante y durante una a dos semanas del postoperatorio. Disminuir gradualmente en un 5 % semanal hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg/kg/día.			y prednisolona.
010.000.5240.00 010.000.5240.01	Inmuoglobulina G no modificada	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ámpula con liofilizado o solución contienen: Inmunoglobulina G no modificada 6 g. Envase con un frasco ámpula con 120 ml. Envase con frasco ámpula y frasco con 200 ml de diluyente. Con equipo de perfusión con adaptador y aguja desechables. Infusión intravenosa. Adultos: Inmunodeficiencia: 0.2 a 0.4 g/kg de peso corporal/día, en intervalos de 3 semanas. Sepsis: 0.4 a 1 g/kg de peso corporal/ día por uno a cuatro días, o en intervalos de 1 a 2 semanas. Púrpura y Guillain-Barré: 0.4	Reacción anafiláctica, hiperemia, cefalea, náusea, vómito, hipotensión y taquicardia.	Disminuye la eficacia de la inmunización activa; por lo tanto no debe de vacunarse al paciente durante la utilización de la inmunoglobulina.	Hipersensibilidad a inmunoglobulinas humanas, especialmente en pacientes con anticuerpos Ig A.

		g/kg de peso corporal/día, por 5 días.			
010.000.5697.00 010.000.5698.00	Inmunoglobulina Humana	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ámpula contiene: Inmunoglobulina humana normal endovenosa 2.5 g. Envase con un frasco ámpula con 25 ml. SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ámpula contiene: Inmunoglobulina humana normal endovenosa 5.0 g. Envase con un frasco ámpula con 50 ml. Intravenosa. Niños y adultos: Para IHP. 300 a 600 mg/kg/dosis. Velocidad de infusión inicial 1 mg/kg/minuto. Velocidad de infusión de mantenimiento (si es tolerada) 8 mg/kg/minuto. Cada 3-4 semanas. Para PTI: 2 g/kg/dosis. Velocidad de infusión inicial 1mg/kg/minuto. Velocidad de infusión de mantenimiento (si es tolerada) 8 mg/kg/minuto. Para PDIC: Dosis de carga: 2 g/kg; dosis	Reacciones de hipersensibilidad, náusea, vómito, dolor abdominal, hipotensión arterial, taquicardia, mareo, cefalea, fiebre.	No administrar por vía intramuscular o subcutánea. Con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o episodios trombóticos, insuficiencia renal. La disfunción renal, la insuficiencia renal aguda, la nefrosis osmótica y la muerte pueden ser asociadas con productos de inmunoglobulina intravenosa humana en pacientes con predisposición. Administrar la inmunoglobulina humana normal intravenosa a la mínima concentración disponible y a la velocidad de infusión mínima.	Hipersensibilidad al biológico, deficiencia de Ig A.

		de mantenimiento: 1 g/kg. Velocidad de infusión inicial 2 mg/kg/minuto. Velocidad de infusión de mantenimiento 8 mg/kg/minuto (si es tolerada). Cada 3 semanas.			
010.000.5082.00 010.000.5082.01 010.000.5084.00 010.000.5084.01 010.000.5083.00 010.000.5083.01	Tacrolimus (TCR)	CÁPSULA Cada cápsula contiene: Tacrolimus monohidratado equivalente a 5 mg de tacrolimus. Envase con 50 cápsulas. Envase con 100 cápsulas. CÁPSULA Cada cápsula contiene: Tacrolimus monohidratado equivalente a 1 mg de tacrolimus. Envase con 50 cápsulas. Envase con 100 cápsulas. SOLUCIÓN INYECTABLE Cada ampolleta contiene: Tacrolimus 5 mg. Envase con 5 ampolletas. Envase con 10 ampolletas. Oral. Adultos o niños: 0.15 a 0.30 mg/kg de peso corporal/día, fraccionar en dos tomas, administrar 8 a 12 horas después de suspender la vía intravenosa.	Cefalea, temblor, insomnio, diarrea, náusea, anorexia, hipertensión arterial, Hiperpotasemia o hipokalemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, anemia, leucocitosis, dolor abdominal y lumbar, edema periférico, derrame pleural, atelectasia, prurito, exantema, nefropatía tóxica.	Niveles de tacrolimus mantenerlos en 2 a 9 ng/mL (medición incial a los 7 días de inicio, después cada semana por un mes y después cada 3 meses)	Hipersensibilidad al fármaco, no administrar en embarazo y lactancia, insuficiencia renal

		Intravenosa. Adultos o niños: 0.05 a 0.1 mg/kg de peso corporal/ día, 6 horas después del transplante.			
010.000.2662.00	Piridostigmina	GRAGEA O TABLETA Cada gragea o tableta contiene: Bromuro de Piridostigmina 60 mg. Envase con 20 grageas. Oral. Adultos y niños: 60 a 120 mg cada 4 horas. Dosis de sostén 200 mg cada 8 horas.	Náusea, vómito, cólico, diarrea, bradicardia e hipotensión arterial sistémica, sudoración, salivación, producción excesiva de secreciones bronquiales, miosis, espasmos musculares y fasciculaciones.		Hipersensibilidad al fármaco, asma bronquial, infarto del miocardio, hipertiroidismo, arritmias cardiacas, úlcera péptica, obstrucción intestinal, obstrucción de vías urinarias.
010.000.5433.00 010.000.5433.01 010.000.5445.00 010.000.5445.01	Rituximab	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ámpula contiene Rituximab 100 mg. Envase con 1 frasco ámpula con 10 ml. Envase con 2 frascos ámpula con 10 ml. SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ámpula contiene Rituximab 500 mg. Envase con un frasco ámpula con 50 ml. Envase con dos frascos ámpula con 50 ml cada uno. Infusión intravenosa. Adultos: 375 mg/m2 de	Náusea, vómito, fatiga, cefalea, prurito, exantema, broncoespasmo, angioedema, rinitis, hipotensión, rubor, arritmias cardiacas, exacerbación de angina de pecho o de insuficiencia cardíaca, trombocitopenia, neutropenia o anemia.	Con medicamentos mielosupresores aumentan sus efectos adversos.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: En cardiopatía isquémica o con mielosupresión.

		superficie corporal/ día, cada 7 días. Administrar diluido en soluciones intravenosas envasadas en frascos de vidrio.			

3.4. Protocolo de búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos con la temática de **Miastenia Gravis**. Se realizó en PubMed, sitios Web especializados de GPC y del área clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **español e inglés**
- Documentos publicados los últimos **10 años**[5]
- Documentos enfocados a **diagnóstico y tratamiento de miastenia gravis.**
- Documentos enfocados a humanos

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma.

3.4.1. *Búsqueda de GPC*

Se realizó la búsqueda en PubMed, utilizando el (los) término(s) MeSH **Myasthenia Gravis** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **23** resultados, de los cuales se utilizaron **2** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Myasthenia Gravis"[Mesh] AND (Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND ("2010/01/01"[PDat] : "2020/01/01"[PDat]) AND (English[lang] OR Spanish[lang])	23

Además se realizó la búsqueda de GPC en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB[6]	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
GIN	Myasthenia Gravis	3	0
NGC	Ya no existe la página	0	0
NICE	Myasthenia Gravis	1	0
SIGN	Myasthenia Gravis	0	0
GUIASALUD	Miastenia Gravis	0	0
GUIAS AUGE (Ministerio Salud Chile)	Miastenia Gravis	0	0
Australian Government. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines portal	Myasthenia Gravis	0	0

[5] *Periodo recomendado de búsqueda para GPC de nueva creación, en caso de ser escasa o nula la información, extender la búsqueda a 10 años. Cuando la GPC es de actualización, la búsqueda se realiza a partir de la fecha de cierre del protocolo de búsqueda de la GPC.*

[6] *Realizar la búsqueda en sitios Web de GPC con temáticas específicas (SOGC y RCOG en ginecología; AAN en neurología; NCCN en oncología, entre otros)*

NHS Evidence			
CMA INFOBASE			
TOTAL			

3.4.2. Búsqueda de revisiones sistemáticas

Se realizó la búsqueda en PubMed con el (los) término(s) MeSH **Myasthenia Gravis** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **19** resultados, de los cuales se utilizaron **4** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
("Myasthenia Gravis/diagnosis"[Mesh] OR "Myasthenia Gravis/drug therapy"[Mesh]) AND systematic[sb] AND "last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR Spanish[lang])	19

Además, se buscaron revisiones sistemáticas en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
COCHRANE LIBRARY	Myasthenia Gravis	10	8
NHS EVIDENCE	Myasthenia Gravis	4	1
TOTAL			

3.4.3. Búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados[7]

La búsqueda se realizó en PubMed de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de acuerdo a los criterios definidos, utilizando el (los) término(s) MeSH **Myasthenia Gravis.** Se obtuvieron **74** resultados, de los cuales se utilizaron **1** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Myasthenia Gravis"[Mesh] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2010/01/01"[PDat] : "2020/01/01"[PDat]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND adult[MeSH]	74

3.4.4. Búsqueda de estudios observacionales

<Cuando la información obtenida previamente no sea suficiente para dar respuesta a todas las preguntas de la guía, se llevará a cabo la búsqueda en PubMed de estudios observacionales (cohortes, casos y controles, serie de casos y reporte de casos y se presentará el Query translation de PubMed correspondiente>.

La búsqueda se realizó en PubMed de estudios observacionales de acuerdo a los criterios definidos, utilizando el (los) término(s) MeSH **Myasthenia Gravis.** Se obtuvieron **124** resultados, de los cuales se

[7] *Solo en caso de temas con poca información publicada, en las que GPC y RS no son suficientes para desarrollar satisfactoriamente la guía.*

utilizaron **4** documentos. Al revisar la bibliografía de los documentos obtenidos se identificaron <número > referencias con información relevante que fue utilizada en la actualización de la GPC

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Myasthenia Gravis"[Mesh] AND (Observational Study[ptyp] OR Review[ptyp]) AND ("2010/01/01"[PDat] : "2020/01/01"[PDat]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND adult[MeSH]	124

A continuación se enlistan las referencias bibliográficas que se retoman de la versión de la guía que se actualizó:

No.	BIBLIOGRAFÍA DE LA VERSIÓN <AÑO>
1	Pérez A, 2010
2	Ramírez L, 2011
3	NICE, 2012

En resumen, en el desarrollo de este protocolo de búsqueda se obtuvieron un total de **263**, de los cuales se utilizaron **34** en la integración de esta GPC.

3.5. Cuadros de Evidencias

3.5.1. *Evaluación de GPC a través del instrumento AGREE II*[8]

GPC	DOMINIO 1	DOMINIO 2	DOMINIO 3	DOMINIO 4	DOMINIO 5	DOMINIO 6	EVALUACIÓN GLOBAL
Benatar M, 2012	69.44	52.78	32.29	63.89	12.50	41.67	45.42

[8] *Los cuadros de evidencia aplican para las GPC bajo metodología GRADE*

3.6. Escalas de gradación

Escala GRADE

Criterios GRADE para jerarquizar el grado de calidad de la evidencia			
Paso 1 Grado inicial de la evidencia según el diseño	**Paso 2 Reducir nivel (-1 o -2) si:**	**Paso 3 Aumentar nivel (+1 o +2) si:**	**Nivel de calidad de evidencia**
ECA Calidad alta Grado 4	**Calidad metodológica** Limitaciones metodológicas serias (-1) Limitaciones metodológicas muy serias (-2) **Consistencia** Trabajo con resultados inconsistentes (-1) **Aplicabilidad** Diferencia en población, intervenciones o variables de resultado (-1 o -2) **Otras** Datos confusos o imprecisos (-1) Probabilidad de sesgos (-1)	**Fuerza de la asociación** (intervención *vs.* variable de resultado) Magnitud efecto fuerte (+1) RR >2 e IC <0.5 en dos o más estudios observacionales Magnitud de efecto muy fuerte (+2) RR >5 e IC <0.2 **Todo o nada** Gradiente de respuesta relacionado con la dosis (+1) **Factores de confusión** (-1 si perjudican el efecto)	ALTO
Estudios Cuasi-experimentales Calidad moderada Grado 3			MODERADO
E. Observacional Calidad baja Grado 2			BAJO
Otros diseños Calidad muy baja Grado 1 o 0			MUY BAJO

Significado de los niveles de calidad de la evidencia	
Calidad de la evidencia	**Definición**
Alta	Hay una confianza alta en que el estimador del efecto se encuentra muy cercano al efecto real
Moderada	Hay una confianza moderada en el estimador del efecto: es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real pero hay la posibilidad que existan diferencias substanciales
Baja	La confianza en el estimador del efecto es baja: el estimador del efecto puede ser substancialmente diferente al efecto real
Muy baja	Hay una confianza muy baja en el estimador del efecto: es muy probable que el estimador del efecto sea substancialmente diferente al efecto real

Criterios GRADE Estimación del grado de la recomendación		
Grado	**Prerrequisitos**	**Implicaciones**
Fuerte	Calidad de la evidencia alta	La mayoría de los especialistas bien formados elegirá esta opción
Débil	Balance favorable daño/beneficio	La recomendación debe ser seguida
Basado en el consenso (punto de buena práctica)	Calidad de la evidencia moderada o alta	Muchos de los especialistas bien informados elegirán esta opción, pero una sustancial minoría no

Implicaciones de la fuerza de las recomendaciones desde diferentes perspectivas (pacientes, clínicos y gestores)		
	Recomendación fuerte	**Recomendación débil**
Para pacientes	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y sólo una pequeña proporción no lo estaría.	La mayoría de las personas en esta situación estarían de acuerdo con la acción sugerida, pero muchos no lo estarían.
Para profesionales de la salud	Las herramientas formales para la toma de decisiones probablemente no serán necesarias para ayudar a las personas a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para cada paciente individual y que se deberá alentar a que cada paciente alcance una decisión de manejo coherente con sus valores y preferencias. Las herramientas para la toma de decisiones pueden ser útiles como ayuda para la toma de decisiones coherentes con los valores y preferencias de cada persona.
Para tomadores de decisiones y gestores	La mayoría de las personas deberían recibir la intervención recomendada.	El desarrollo de políticas en salud requerirá considerables debates y la participación de los diversos grupos de interés. La documentación adecuada del proceso de toma de decisiones para una recomendación débil podría utilizarse como una medida de calidad, en particular, si está basada en evidencia de alta calidad.

Fuente: Guyatt, G.H., et al., GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336(7650): p. 924-6. Jaeschke, R., et al., Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. BMJ, 2008. 337: p. a744.

NIVELES DE EVIDENCIA Y RECOMENDACIÓN. ESCALA NICE

NIVELES DE EVIDENCIA	
1++	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy
1+	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES	
A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1++, directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
B	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1++ o 1+.
C	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2++.
D	Evidencia de nivel 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2+.

Los estudios clasificados como 1– y 2– no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.

PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	
✓	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Forming guideline recommendations. En: SIGN 50: A guideline developeers´handbook: Edinburgh: SIGN; 2008.

3.7. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave

Diagnóstico(s) Clínico(s):			
CIE-10/CIE-9	CIE-10: G700 Miastenia Gravis		
Código del CMGPC:			
TÍTULO DE LA GPC			**Calificación de las recomendaciones**
Diagnóstico y Tratamiento de Miastenia Gravis			
POBLACIÓN BLANCO	**USUARIOS DE LA GUÍA**	**NIVEL DE ATENCIÓN**	
Mujeres y hombres > 19 años de edad	Médicos en formación, Medicina General, Medicina Familiar, Medicina Interna, Neurología, Urgencias Médico Quirúrgicas, Medicina del Enfermo en Estado Crítico	Primero, segundo y tercer nivel	**(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)**
DIAGNÓSTICO			
Se debe sospechar Miastenia Gravis en el paciente que presente debilidad fluctuante de músculos esqueléticos (característica cardinal de la enfermedad), que se puede acompañar de verdadera fatiga muscular.			
Se debe sospechar Miastenia Gravis en los pacientes que se presenten con los signos y síntomas más frecuentes los cuales son:) Síntomas oculares de ptosis y/o diplopía.) Síntomas bulbares como disartria, disfagia y fatiga a la masticación. Debilidad proximal de extremidades.			
No se recomienda la realización de la prueba del edrofonio de manera rutinaria a menos que no se cuente con otros medios para la realización del diagnóstico.			
En los pacientes con diagnóstico clínico de Miastenia Gravis, se debe confirmar el diagnóstico por medio de pruebas inmunológicas y/o pruebas electrofisiológicas.			
En el diagnóstico de un paciente con sospecha de MG se recomienda primero determinar anticuerpos anti-AChR antes de someter al paciente a pruebas electrofisiológicas.			
Se debe realizar la prueba para anticuerpos contra el receptor de acetil colina en todos los pacientes debido a su especificidad. La demostración de la unión de anticuerpos, posible en aproximadamente el 85 % de los pacientes con enfermedad generalizada, provee la confirmación por laboratorio de la Miastenia Gravis.			
Se deben realizar primero estudios de estimulación nerviosa repetitiva, seguidos de la electromiografía de fibra única, si el diagnóstico es incierto.			
TRATAMIENTO			
Se recomienda utilizar Azatioprina a dosis 2 a 3 mg/kg/día como fármaco de primera línea en pacientes con MG que estén recibiendo tratamiento corticosteroide, con la finalidad de reducir las dosis del mismo o incluso poder precindir de él			
Se recomienda utilizar los siguientes INE como tratamiento de segunda línea en pacientes con MG que estén recibiendo tratamiento corticosteroide y no hayan respondido o tolerado el tratamiento adjunto con azatioprina 3. Micofenolato de mofetil a dosis de 500 a 1500 mg cada 12 horas Tacrolimus a dosis de 0.05 mg/kg/día a 0.1 mg/kg/día			
Se recomienda el uso de ciclosporina a dosis 5 mg/kg/día como INE de segunda línea sólo en pacientes con enfermedad agresiva y que puedan tener un estrecho seguimiento de sus posibles efectos adversos			
Se recomienda el tratamiento con Rituximab a dosis de 1000 mg IV cada 2 semanas, durante 4 semanas, en pacientes con MG refractaria y positividad para MuSK que no hayan respondido al tratamiento corticosteroide e INE convencionales			
Se recomienda utilizar inmunoglobulina en aquellos pacientes que presenten deterioro de miastenia.			
Si se decide utilizar plasmaféresis como tratamiento en pacientes con miastenia, se recomienda realizarla en los primeros dos días de admisión hospitalaria para reducir la mortalidad y las complicaciones asociadas.			

Se recomienda que las pacientes con MG que deseen un embarazo, sean orientadas acerca del mejor momento para la ocurrencia de este, lo cual debe ser basado en su mejor estado clínico y en los fármacos utilizados en ese momento para minimizar los riesgos materno-fetales. El mejor perfil farmacológico recomendado para una mujer en edad fertil que planea embarazarse es piridostigmina y prednisona con o sin azatioprina. En caso de que la paciente se encuentre ya en etapa gestante y este recibiendo alguno de estos fármacos y tenga estabilidad clínica, es recomendable continuarlos.	
Se recomienda que las pacientes que durante el embarazo no respondan a piridostigmina y esteroides, o aquellas que desarrollen crisis miasténica, sean tratadas con IGIV o plasmaféresis. La elección entre estas dos terapias, depende de comorbilidades (por ejemplo, la plasmaféresis no debe utilizarse en sepsis y la IGIV está contraindicada en estados hipercoagulables, falla renal o hipersensibilidad a la inmunoglobulina) y de otros factores incluyendo la disponibilidad de cada hospital.	
RESULTADOS	
Total de recomendaciones cumplidas (1)	
Total de recomendaciones no cumplidas (0)	
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)	
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado	
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)	
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)	

4. GLOSARIO

Ácido micofenólico: medicamento inmunosupresor derivado del Penicillium stoloniferum, y especies relacionadas. Bloquea la síntesis de novo de los nucleótidos de purina mediante la inhibición de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. En la práctica médica las sustancias que se administran son micofenolato de sodio o micofenolato mofetilo (profármaco), las cuales liberan ácido micofenólico que es la sustancia activa.

Anticuerpos anti-MuSK: anticuerpos antirreceptor de tirosinfosfoquinasa.

Clase V: deterior de la debilidad miasténica que requiere intubación o ventilación no invasiva para evitar la intubación, excepto cuando estas medidas se emplean para el manejo postoperatorio de rutina (la utilización de un tubo de alimentación sin intubación coloca al paciente en la clase IVB).

Crisis miasténica inminente: deterioro clínico rápido de la miastenia que, de acuerdo al médico tratante, puede llevar a una crisis a corto plazo (días a semanas).

Inmunoglobulina intravenosa (IvIg): Sustancia que se elabora con anticuerpos que se extraen de la sangre de muchos donantes sanos. Se administran al paciente mediante una aguja o un tubo que se introduce en una vena. Las inmunoglobulinas intravenosas se usan para tratar ciertos tipos de trastornos inmunitarios en los que hay pocos anticuerpos en la sangre. Asimismo, se usan para tratar muchos trastornos autoinmunitarios, infecciones u otras afecciones. Es posible también que se utilicen para prevenir infecciones en pacientes que reciben un trasplante de células madre o de un órgano. La inmunoglobulina intravenosa es un tipo de sustancia para la inmunoterapia.

Intercambio de plasma (PLEX) Plasma Exchange ó (TPE) therapeutic plasma exchange: remueve anticuerpos que provocan enfermedades autoinmunes, es una variedad de aféresis terapéutica.

Miastenia Gravis ocular: cualquier debilidad del músculo orbicular. Pueden presentar debilidad al cierre de los párpados. La fuerza en los músculos faciales, bulbares y de las extremidades es normal.

Miastenia Gravis refractaria: el status post intervención no cambia o empeora después del uso de corticoesteroides y de al menos otros dos agentes inmunosupresores, utilizados en dosis adecuadas por el tiempo correcto, con síntomas persistentes o eventos adversos que limitan la funcionalidad, definido esto por el propio paciente o su médico.

Prueba de Tensilon (prueba con bromuro de edrofonio): administración intravenosa de cloruro de edrofonio o Tensilon, un medicamento que bloquea la degradación (interrupción) de la acetilcolina y aumenta temporalmente los niveles de acetilcolina en las uniones neuromusculares. En individuos que padecen de miastenia gravis en los músculos oculares, el cloruro de edrofonio tiende a aliviar transitoriamente la debilidad.

Remisión: el paciente no tiene signos o síntomas de Miastenia Gravis. Se acepta cierta debilidad para el cierre del párpado, pero no hay debilidad de algún otro músculo a la

exploración física. Se excluyen los pacientes que toman inhibidores de la colinesterasa diario con evidencia de beneficios sintomáticos.

Remisión completa: desaparición de todos los signos después del tratamiento.

Remisión farmacológica:

Remisión farmacológica:

Síndrome Eaton Lambert: síndrome miasténico paraneoplásico que representa un trastorno autoinmune presináptico de la transmisión neuromuscular, que se manifiesta clínicamente por debilidad muscular proximal, principalmente de miembros inferiores, disfunción autonómica y reflejos osteotendinosos disminuídos. Es frecuente en hombres con cáncer pulmonar.

Tacrolimus (FK-506 ó Fujimycin): es un fármaco inmunosupresor usado principalmente después de trasplantes alogénicos para reducir la actividad del sistema inmunitario y así disminuir el riesgo de rechazo. Este reduce la actividad de células T e interleucina 2 (IL-2).

Timectomía: extirpación quirúrgica de la glándula del timo.

Miastenia generalizada:

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Abenroth DC, Smith AG, Greenlee JE, Austin SD, Clardy SL. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Epidemiology and therapeutic response in the national veterans affairs population. Muscle Nerve. 2017 Sep;56(3):421-426. **Transversal**
2. Amandusson Å, Elf K, Grindlund ME, Punga AR. Diagnostic Utility of Repetitive Nerve Stimulation in a Large Cohort of Patients With Myasthenia Gravis. J Clin Neurophysiol. 2017 Sep;34(5):400-407. **Cohorte retrospectivo**
3. Bird S, Shefner J, Targoff I, Eichler A. Diagnosis of myasthenia gravis. UpToDate, December, 2019. **Revisión**
4. Castro Suárez S, Caparó Zamalloa C, Meza Vega M. Actualización en Miastenia Gravis. Rev Neuropsiquiatr 80 (4), 2017. **Revisión**
5. Chiou-Tan FY, Gilchrist JM. Repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or lambert–eaton myasthenic syndrome: review of recent literature. Muscle Nerve. 2015 Sep;52(3):455-62. **Revisión**
6. Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, Hahn A, Hume H, Freedman J, Pi D, Wadsworth L. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev. 2007 Apr;21(2 Suppl 1):S57-107. **GPC**
7. Gajdos P1, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD002277. **Rev sist**
8. Gamez J, Salvado M, Casellas M, Manrique S, Castillo F. Intravenous immunoglobulin as monotherapy for myasthenia gravis during pregnancy. J Neurol Sci. 2017 Dec 15;383:118-122. **Observacional**
9. García Zenón T, Villalobos Silva JA, Rodríguez Hinojosa H. Miastenia gravis: caso clínico y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2011;27(3):299-309. **Revisión**
10. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016 Dec 29;375(26):2570-2581. **Revisión**
11. Godoy DA, Mello LJ, Masotti L, Di Napoli M. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. Arq Neuropsiquiatr. 2013 Sep;71(9A):627-39. **Revisión**
12. Gotterer L, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. J Neurol Sci. 2016 Oct 15;369:294-302. **Revisión**
13. Gwathmey KG, Burns TM. Myasthenia Gravis. Semin Neurol. 2015 Aug;35(4):327-39. **Revisión**
14. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD005224. **Rev sist**
15. Hehir M, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. Muscle Nerve. 2010 May;41(5):593-8. **Cohorte retrospectivo**
16. Herrera Lorenzo O, Infante Ferrer J, Casares Alberna F. Miastenia Gravis: diagnóstico y tratamiento. **Revisión**

17. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, Muppidi S, Nowak RJ, O'Brien F, Wang JJ, Mantegazza R; REGAIN Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol. 2017 Dec;16(12):976-986. **ECA**
18. Ivanovski T, Miralles F. Lambert-Eaton Myasthenic syndrome: early diagnosis is key. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2019 May 13;9:27-37. **Revisión**
19. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent AS, Le Guillou AC, Yakoub-Agha I, Dharancy S, Noel C, Vantyghem MC. Immunosuppressive drugs and fertility. Orphanet J Rare Dis. 2015 Oct 21;10:136. **Revisión**
20. Mandawat A1, Mandawat A, Kaminski HJ, Shaker ZA, Alawi AA, Alshekhlee A. Outcome of plasmapheresis in myasthenia gravis: delayed therapy is not favorable. Muscle Nerve. 2011 Apr;43(4):578-84. **Cohorte retrospectivo**
21. Meriggioli MN. Myasthenia gravis: immunopathogenesis, diagnosis, and management. Continuum: Lifelong Learning in Neurology. 2009;15:35-62. **Revisión**
22. Padua L, Caliandro P, Di Iasi G, Pazzaglia C, Ciaraffa F, Evoli A. Reliability of SFEMG in diagnosing myasthenia gravis: sensitivity and specificity calculated on 100 prospective cases. Clin Neurophysiol. 2014;125(6):1270. Epub 2013 Nov 15. **Cohorte pros**
23. Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of Myasthenia Gravis. Neurol Clin. 2018 May;36(2):261-274. **Revisión**
24. Pretelt F, Millán SP, Novoa MM. Seronegative Myasthenia Gravis: A Literature Review. Acta Neurol Colomb. 2017; 33(1): 46-51. **Revisión**
25. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016 Jul 26;87(4):419-25. **Consenso de expertos**
26. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of extubation failure in myasthenic crisis. Arch Neurol. 2008;65:929-933. **Cohorte retros**
27. Tanacan A, Fadiloglu E, Ozten G, Gunes AC, Orgul G, Beksac MS. Myasthenia gravis and pregnancy: retrospective evaluation of 27 pregnancies in a tertiary center and comparison with previous studies. Ir J Med Sci. 2019 Nov;188(4):1261-1267. **Cohorte retrospectivo**
28. Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. Muscle Nerve. 2017 Aug;56(2):185-196. **Rev sist**
29. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LNA, van Kralingen KW, Smitt PAES, Verschuuren JJGM. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert–Eaton myasthenic syndrome. J Clin Oncol 2008; 26:4276–81. **Cohorte**
30. Tolosa-Tort P, Chiquete E, Domínguez-Moreno R, Vega-Boada F, Reyes-Melo I, Flores-Silva F, Sentíes-Madrid H, Estañol-Vidal B, García-Ramos G, Herrera-Hernández M, Ruiz-Sandoval JL, Cantú-Brito C. Myasthenia gravis in adults of institutions pertaining to the Mexican public health system: an analysis of hospital discharges during 2010. Gac Med Mex. 2015 Jan-Feb;151(1):47-53. **Observacional**

31. Trajche I, Francesc M. Lambert-Eaton Myasthenic syndrome: early diagnosis is key. Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease 2019:9 27–37 **Revisión**

32. Wang L, Zhang S, Xi J, Li W, Zhou L, Lu J, Lu J, Zhang T, Zhao C. Efficacy and safety of tacrolimus for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2017 Nov;264(11):2191-2200. **Rev sist con MA**

33. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. Neurohospitalist. 2011 Jan;1(1):16-22. Review
34. Wu JY, Kuo PH, Fan PC, Wu HD, Shih FY, Yang PC. The role of non-invasive ventilation and factors predicting extubation outcome in myasthenic crisis. Neurocrit Care. 2009;10:35-42. **Cohorte retros**

6. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del **Instituto Mexicano del Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el **Instituto Mexicano del Seguro Social**, y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades de la **Secretaría de Salud** que participó en los procesos de **validación** en esta guía.

7. COMITÉ ACADÉMICO

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Francisco Ramos Gómez	*Dirección General*
Dr. Jesús Ojino Sosa García	*Dirección de Integración de GPC*
Dr. Arturo Ramírez Rivera	*Subdirección de GPC*
Dra. Violeta Estrada Espino	*Departamento de Validación y Normatividad de GPC*
Dr. Jorge Alberto Guadarrama Orozco	*Coordinación metodológico*
Dr. Miguel Patiño González	*Coordinación metodológica*
Dra. Mónica Rosalía Loera Pulido	*Coordinación metodológica*
Dr. Joan Erick Gómez Miranda	*Coordinación metodológica*
Dr. Christian Fareli González	*Coordinación metodológica*
Dra. Lourdes Amanecer Bustamante Lambarén	*Coordinación metodológica*
Lic. José Alejandro Martínez Ochoa	*Departamento de Centros de Desarrollo de GPC*
Dr. Pedro Nieves Hernández	*Subdirección para la Gestión de GPC*
Dra. Maricela Sánchez Zúñiga	*Departamento de Apoyo Científico para GPC*

8. DIRECTORIO SECTORIAL

Secretaría de Salud
Dr. Jorge Carlos Alcocer Varela
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social
Lic. Germán Martínez Cázares
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
Mtro. Luis Antonio Ramírez Pineda
Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia
Lic. María del Rocío García Pérez
Titular del Organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos
Ing. Octavio Romero Oropeza
Director General

Secretaría de Marina Armada de México
Almte. José Rafael Ojeda Durán
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional
Gral. Luis Cresencio Sandoval
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General
Dr. José Ignacio Santos Preciado
Secretario del Consejo de Salubridad General

9. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Asa Ebba Christina Laurell ***Subsecretaria de Integración y Desarrollo del Sector Salud***	Presidenta
Dr. Hugo López-Gatell Ramírez ***Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud***	Titular
Dr. Alejandro Mohar Betancourt ***Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad***	Titular
Mtra. Angélica Ivonne Cisneros Lujan ***Comisionada Nacional de Protección Social en Salud***	Titular
Dra. María Eugenia Lozano Torres ***Secretaria Técnica del Consejo Nacional de Salud***	Titular
Dr. José Ignacio Santos Preciado ***Secretario del Consejo de Salubridad General***	Titular
Gral. Bgda. M.C. Ramón Arturo Valdés Espinosa ***Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional***	Titular
Contralmirante SSN. M.C.N.P. DERM. Luis Alberto Bonilla Arcaute ***Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México***	Titular
Dr. Víctor Hugo Borja Aburto ***Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social***	Titular
Dr. Ramiro López Elizalde ***Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado***	Titular
Dr. Rodolfo Lehmann Mendoza ***Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos***	Titular
Lic. Rubén Ernesto Martínez Rodríguez ***Directora General de Integración del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia***	Titular
Dr. Rigoberto González Piña ***Director General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia***	Titular
Dr. Onofre Muñoz Hernández ***Comisionado Nacional de Arbitraje Médico***	Titular
Dr. Sebastián García Saisó ***Director General de Calidad y Educación en Salud***	Titular
Dra. Elsa Ladrón de Guevara Morales ***Director General de Evaluación del Desempeño***	Titular
Act. Juan Carlos Gómez Martínez ***Director General de Información en Salud***	Titular
Dr. Francisco Ramos Gómez ***Director General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud***	Titular y Suplente del presidenta del CNGPC
Dr. Marco Antonio Cantú Cuevas ***Secretario de Salud del Estado de Morelos***	Titular 2019-2020
C.P. Adolfo Enrique Clausen Iberr ***Secretario de Salud Pública del Estado de Sonora***	Titular 2019-2020
Dr. Sergio Velázquez García ***Secretario de Salud y Director General del Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes***	Titular 2019-2020
Dra. Teresita Corona Vázquez ***Presidenta de la Academia Nacional de Medicina de México***	Titular
Dr. Juan Miguel Abdo Francis ***Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía***	Titular
Dr. Javier Mancilla Ramírez ***Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría***	Titular
Lic. Héctor Valle Mesto ***Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Julio César Gómez Fernández. ***Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Heberto Arboleya Casanova ***Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Roberto Simón Sauma ***Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.***	Asesor Permanente
Dr. Sigfrido Rangel Frausto ***Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud***	Asesor Permanente
Dr. Jesús Ojino Sosa García ***Director de Integración de Guías de Práctica Clínica***	Secretario Técnico