

Guía de Práctica Clínica

Tratamiento de la Miastenia Gravis en el adulto.





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

MTRO. DANIEL KARAM TOUMEH

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. SANTIAGO ECHEVARRÍA ZUNO

TITULAR DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. FERNANDO JOSÉ SANDOVAL CASTELLANOS

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. MARIO MADRAZO NAVARRO

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DR. ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. JAVIER DAVILA TORRES

COORDINADORA DE EDUCACIÓN

DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ (ENCARGADA)

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ (ENCARGADO)

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

DR. ÁLVARO JULIÁN MAR OBESO

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

DRA. IRMA HORTENSIA FERNÁNDEZ GÁRATE

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por IMSS
© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
División de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses 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 establece 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 sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. 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 formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: Guía de Práctica Clínica Tratamiento de la Miastenia Gravis, México; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010.

Esta guía puede ser descargada de Internet en:
<http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>

G700 Miastenia Gravis

Guía de Práctica Clínica Tratamiento de la Miastenia Gravis

Autores			
Antonio Barrera Cruz	Médico Internista y Reumatólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	División de Excelencia clínica
Alejandra González Martínez	Médico Internista	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGR 72, Delegación 15
Lorenzo Hernández Ordaz	Neurólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGR 220, Delegación 16
Roberto Peralta Juárez	Médico Internista	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGZ 24 , Delegación 31
Validación Interna			
Humberto Juarez Jiménez	Neurología	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE Hospital Especialidades CMN “La Raza”
Salvador Jose Santamaria Molina	Neurología	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE Hospital Especialidades CMN “La Raza”
Validación Externa			

Índice

1. Clasificación	6
2. Preguntas a responder por esta Guía	7
3. Aspectos Generales	8
3.1 Antecedentes	8
3.2 Justificación	10
3.3 Propósito.....	10
3.4 Objetivos de esta Guía	11
3.5 Definición.....	11
4. Evidencias y Recomendaciones.....	12
4.1 Tratamiento.....	14
4.1.1 Tratamiento farmacológico sintomático de primera línea	14
4.1.2 Intervenciones terapéuticas efectivas en el manejo de la crisis miasténica	16
4.1.3 Eficacia y seguridad de agentes inmunosupresores en el tratamiento de miastenia ocular y miastenia gravis generalizada	22
4.1.4 Indicaciones, efectividad y desenlace de la timectomía	29
4.2 Criterios de Referencia	33
4.2.1 Técnico-Médicos	33
4.2.1.1 Referencia al Segundo nivel de Atención	33
Algoritmo	35
5. Definiciones Operativas	36
6. Anexos	37
6.1 Protocolo de Búsqueda.....	37
6.2 Sistemas de clasificación de la evidencia y fuerza de la Recomendación.....	39
6.3 Clasificación o escalas de la Enfermedad	42
6.4 Medicamentos	47
7. Bibliografía	53
8. Agradecimientos.....	59
9. Comité Académico	60

1. Clasificación

Registro:IMSS-391-10	
PROFESIONALES DE LA SALUD	Médico internista, Neurologo, Hematologo, Cirujano de torax,Neumologo, Medicina del enfermo critico.
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	CIE10 G700 Miastenia Gravis
NIVEL DE ATENCIÓN	Primer, Segundo y Tercer Nivel de Atención Tratamiento Vigilancia
CATEGORÍA DE LA GPC	Tratamiento Vigilancia
USUARIOS	Médico General, Médico Familiar, Médicos en formación, Médico Internista, Neurologo, Oftalmologo, Médico de Urgencias Médico-Quirúrgicas, Médico especialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Cirujano General , Cirujano de torax
POBLACIÓN BLANCO	Hombres y Mujeres ≥ 18 años
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	<ul style="list-style-type: none"> Biometría hemática Tiempos de coagulación Química sanguínea Prueba de edrofonio Determinación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina Determinación de anticuerpos anti-receptor de músculo específico de tirosina kinasa 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 Ejercicio de rehabilitación Apoyo psicológico
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento específico y oportuno Referencia oportuna y efectiva Satisfacción con la atención Mejora de la calidad de vida Actualización médica Uso eficiente de los recursos
METODOLOGÍA	<ul style="list-style-type: none"> Definición del enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda <ul style="list-style-type: none"> Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: 77 Guías seleccionadas: 3 del período 2000 ó actualizaciones realizadas en este período Revisiones sistemáticas 7 Ensayos controlados aleatorizados y no controlados 15 Cohorte, retrospectivo y transversales: 31 Revisiones narrativas y consensos: 16 Reporte y serie de casos: 5 Validación del protocolo de búsqueda División de Excelencia Clínica Adopción de guías de práctica clínica Internacionales: <ul style="list-style-type: none"> Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación <ul style="list-style-type: none"> Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Respuesta a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones
MÉTODO DE VALIDACIÓN Y ADECUACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> Validación del protocolo de búsqueda: División de Excelencia Clínica Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Instituto Mexicano del Seguro Social Revisión externa :
CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica
Registro	IMSS-391-10
Actualización	Fecha de publicación: 28/09/2010. 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.

Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la División de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 2ª, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 52 86 29 95.

2. Preguntas a responder por esta Guía

1. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea que debe emplearse en el paciente con diagnóstico establecido de miastenia gravis generalizada leve o con miastenia ocular?
2. ¿En que situaciones se debe comenzar a administrar los corticoesteroides, en que dosis y cuál es su eficacia y seguridad en el manejo del paciente adulto con Miastenia Gravis?
3. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los inmunosupresores solos o en combinación para inducir mejoría y remisión de la enfermedad?
4. ¿Cuál es la intervención terapéutica de primera elección, en el manejo del paciente adulto con crisis miasténica?
5. ¿Cuál es la eficacia de la administración de inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis en el tratamiento de las exacerbaciones del paciente adulto con Miastenia Gravis?
6. ¿Cuál es la conducta terapéutica ante el paciente con miastenia gravis y evidencia de timoma?
7. ¿Cuál es la probabilidad de lograr remisión de la enfermedad en el paciente con Miastenia Gravis que se somete a timectomía?
8. ¿Existe diferencia en el desenlace clínico de los pacientes con Miastenia Gravis seropositivos versus seronegativos, que son sometidos a timectomía?
9. ¿Cuál es el seguimiento clínico que debe establecerse en el paciente adulto con Miastenia Gravis que es sometido a timectomía?
10. ¿Cuál es la eficacia de rituximab en el manejo del paciente adulto con Miastenia Gravis refractaria?

3. Aspectos Generales

3.1 Antecedentes

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune y crónica de la transmisión neuromuscular, debido a una disminución o bloqueo del número de receptores de acetilcolina (AChR) en la placa motora. Los síntomas principales son debilidad muscular fluctuante y fatiga de músculos estriados voluntarios, los cuales generan un deterioro importante de las capacidades físicas, así como un grave impacto en la calidad de vida del paciente. La debilidad muscular aumenta durante los períodos de actividad y disminuye después de períodos de reposo. Los responsables de la alteración en la transmisión sináptica y que producen las manifestaciones clínicas son los anticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina de la membrana postsináptica en la unión neuromuscular. (Schneider-Gold C, 2007). Los músculos oculares, faciales y bulbares son los más frecuentemente afectados. (Merigioli M, 2009/Conti-Fine B, 2006)

La incidencia y prevalencia estimada es de 0.5 casos por 100.000 habitantes y de 5 - 12 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. La tasa de incidencia varía con relación a la edad, sexo y grupo étnico (Alshekhlee A, 2009, Phillips LH, 2003). En México se desconoce la incidencia o prevalencia real, aunque se estima debe ser similar a lo reportado en otras latitudes (Cacho-Díaz B, 2006/Echeverria-Galindo G, 2006) La miastenia gravis afecta a individuos de todas las edades, sin embargo, existe un incremento de incidencia bimodal, el primero involucra población en edad productiva, se presenta en la tercera década de la vida, con una relación mujer:hombre de 3:1 y el segundo pico, se manifiesta entre la sexta y séptica década de la vida, con predominio del sexo masculino (Osterhuis HJ, 1989/Thanvi B, 2004).

La miastenia gravis se puede clasificar de acuerdo a la edad de inicio (neonatal o del adulto), la presencia o ausencia de anticuerpos anti-AChR (seropositiva o seronegativa), la gravedad (ocular, generalizada, crisis miasténica) y con base en su etiología (adquirida, neonatal transitoria, inducida por fármacos y congénita) (Thanvi B, 2004). Cerca de 85% de los pacientes con miastenia gravis generalizada y 50 a 60% de los pacientes con miastenia ocular tienen anticuerpos positivos, detectados mediante radioinmunoensayo, contra el receptor de acetilcolina (anti-AChR). Aproximadamente entre 10 y 20% de los casos con miastenia gravis adquirida no tienen estos anticuerpos por lo que se denominan seronegativos. Recientemente, se ha detectado la presencia de anticuerpos contra el receptor tirosinocinasa muscular específico (MuSK) en un subgrupo de pacientes seronegativos, en quienes se observa una enfermedad predominantemente localizada, en muchos casos bulbar, con inicio de la enfermedad a edad más temprana, limitada respuesta a inmunosupresores convencionales y atrofia muscular.(Bartocconi E, 2006).

El diagnóstico de esta enfermedad requiere un interrogatorio y exploración física orientada, dirigida y oportuna, es imprescindible identificar la debilidad de los movimientos del ojo o la debilidad muscular sin que se presenten cambios en la

capacidad sensorial del individuo. Las principales manifestaciones clínicas incluyen: diplopía, ptosis unilateral, debilidad progresiva de los músculos masticatorios, debilidad de la musculatura bulbar (la disfagia de esfuerzo y la debilidad del paladar producen regurgitación nasal de líquidos y comidas), debilidad facial, disfonía de esfuerzo, debilidad de los músculos del cuello (casi siempre tardía, afecta a los extensores y aparece en los casos severos), debilidad de la musculatura de los hombros. Otros síntomas incluyen: dificultad para peinarse, sostener los brazos por encima de los hombros, debilidad en la cintura pélvica sin arreflexia ni amiotrofia, caídas frecuentes, así como afección de músculos respiratorios (disnea de esfuerzo hasta la insuficiencia respiratoria aguda en los casos graves) (Conti-Fine B, 2006). Ante la sospecha clínica de miastenia gravis, existen pruebas farmacológicas, inmunológicas y electrofisiológicas que permiten confirmar el diagnóstico (presencia de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina, prueba de edrofonio, prueba de estimulación repetitiva y electromiografía de fibra simple). La realización de tomografía computada o la resonancia magnética constituyen estudios de imagen complementarios que son de utilidad en pacientes con diagnóstico confirmado de miastenia gravis con la intención de excluir la presencia de timoma (Meriggioli M, 2009)

En la actualidad, existen estrategias terapéuticas de corto y largo plazo que contribuyen a reducir y mejorar los síntomas clínicos, así como inducir y mantener la remisión de esta enfermedad neuromuscular autoinmune y crónica. Es importante destacar que no existe un régimen terapéutico uniforme para todos los pacientes, de manera que éste debe ser individualizado. Hasta el momento, todavía se discute cuál es el tratamiento más eficaz. Los medicamentos utilizados para tratar la miastenia gravis incluyen los fármacos anticolinesterasicos, tales como la neostigmina y piridostigmina, inmunosupresores (prednisona, azatioprina, ciclosporina, metotrexate, mofetil micofenolato, ciclofosfamida, rituximab) e inmunoglobulina y plasmaféresis (Chadhuri A, 2009/Donofrio P, 2009).

La timectomía constituye parte del tratamiento integral del paciente con miastenia gravis. Los pacientes con síntomas graves y corta duración de la enfermedad, muestran un grado mayor de mejoría posterior al procedimiento (Takanami I, 2009/Skeie G, 2006). Este procedimiento se recomienda en pacientes con miastenia gravis sin evidencia de timoma, debido a que representa una opción terapéutica que incrementa la probabilidad de remisión o mejoría, mientras que constituye una indicación obligada en el paciente con miastenia y evidencia de timoma, independientemente de la gravedad de la enfermedad. (Skeie G, 2006)

3.2 Justificación

La miastenia gravis constituye una enfermedad neuromuscular autoinmune y crónica, que afecta a individuos de todas las edades y produce un deterioro importante en la calidad de vida de los pacientes. Existen dos picos de incidencia, el primero, involucra a población económicamente activa, con predominio del sexo femenino, entre la segunda y tercera década de la vida y, el segundo, involucra a individuos de edad mayor, entre la sexta y séptima décadas de la vida con predominio del sexo masculino y que habitualmente tienen comorbilidad asociada. La complejidad de esta entidad clínica es mayor debido a la posibilidad de asociación con otras enfermedades autoinmunes, tales como lupus eritematoso sistémico, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, asma, vasculitis, diabetes mellitus tipo I, psoriasis, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves-Basedow y vitiligo, entre otras. (Blanco T, 2009), aspecto que influye directamente en la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.

El tratamiento más efectivo del paciente adulto con miastenia gravis autoinmune es aún motivo de discusión. Hasta el momento, ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz en estudios clínicos rigurosos, de manera que el tratamiento debe ser individualizado.

3.3 Propósito

El presente documento describe las estrategias terapéuticas más eficaces y seguras, actualmente disponibles, para el manejo de la miastenia gravis ocular y generalizada en el paciente adulto, con la finalidad de conocer sus indicaciones, ventajas y limitaciones en el corto y largo plazo; identificar aquellas que se asocian con un impacto positivo en el desenlace de la enfermedad; proporcionar información actualizada y de trascendencia al profesional de la salud, en los tres niveles de atención, así como ser un instrumento de apoyo para la toma de decisión en el manejo de la miastenia gravis, que contribuya a otorgar una atención integral con equidad, calidad y eficiencia. La implementación de las recomendaciones descritas pretende contribuir a disminuir la variabilidad de la práctica clínica en la atención integral de este grupo de pacientes.

3.4 Objetivos de esta Guía

1. Identificar las opciones terapéuticas de primera línea en el manejo del paciente con miastenia gravis generalizada y ocular
2. Evaluar la eficacia y seguridad del uso de inmunosupresores en el tratamiento a corto y largo plazo del paciente adulto con miastenia gravis
3. Evaluar la eficacia de la inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis en el tratamiento de la exacerbación aguda de la miastenia gravis generalizada.
4. Definir la conducta terapéutica más efectiva ante el paciente adulto con miastenia gravis y evidencia de timoma

3.5 Definición

La miastenia gravis es una enfermedad neuromuscular autoinmune y crónica, mediada por autoanticuerpos contra el receptor nicotínico de acetilcolina, que se caracteriza por debilidad fluctuante de los músculos esqueléticos (voluntarios del cuerpo) y fatiga.

4.Evidencias y Recomendaciones

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	la [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 6.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía



Evidencia









Recomendación



Buena Práctica




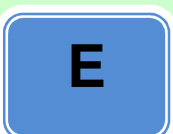


4.1 Tratamiento

4.1.1 Tratamiento farmacológico sintomático de primera línea

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	El tratamiento de los pacientes con miastenia gravis, debe ser individualizado, con base en el tipo de presentación clínica y una evaluación de los factores de mal pronóstico. Es prioritario realizar una evaluación integral del deterioro funcional e impacto de la enfermedad en la vida diaria del paciente (cuadro I, II y III)	Nivel IV [E:Shekelle] Meriggioli M, 2009
	El objetivo del tratamiento en el paciente con miastenia gravis, es reintegrarlo a la función normal lo antes posible y reducir al mínimo los efectos secundarios del tratamiento	Nivel IV [E:Shekelle] Meriggioli M, 2009
	Los inhibidores de acetilcolina son fármacos de primera línea en el manejo de todas las formas de miastenia gravis	Nivel IV EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
	Estos fármacos inhiben la degradación de acetilcolina en la unión neuromuscular	Nivel IV EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
	Los inhibidores de acetilcolina no inducen mejoría completa o sostenida y no modifican la progresión de la enfermedad. Pueden ser utilizados en el manejo del paciente con enfermedad leve no progresiva o miastenia ocular	Nivel IV [E:Shekelle] Meriggioli M, 2009 Schneider-Gold C, 2005
	Se recomienda el uso de inhibidores de acetilcolina en el tratamiento sintomático del paciente con diagnóstico reciente de miastenia gravis y a largo plazo en el paciente con miastenia leve, especialmente en el paciente con enfermedad ocular	Grado D EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006

R	La dosis inicial de piridostigmina es de 15 a 30 mg. cada 4 a 6 horas, posteriormente se debe incrementar y ajustar la dosis, hasta maximizar los beneficios y limitar los efectos secundarios (diarrea, dolor abdominal, sialorrea)	Grado D [E:Shekelle] Meriggioli M, 2009
R	La piridostigmina debe ser administrada 30 a 60 minutos antes de los alimentos en pacientes con síntomas bulbares	Grado D [E:Shekelle] Meriggioli M, 2009
R	En el tratamiento sintomático del paciente con miastenia gravis, se debe preferir el uso piridostigmina sobre la efedrina	Grado C EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
R	La presencia de bradiarritmia, enfermedad respiratoria reactiva y la hipertrofia prostática son contraindicaciones relativas para el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa	Grado D [E:Shekelle] Luchanok U, 2008
E	La sobredosis colinérgica se acompaña a menudo de síntomas muscarínicos, tales como hipermovilidad intestinal (diarrea, cólico abdominal), hiperhidrosis, bradicardia, lagrimeo, hipersalivación y miosis	Nivel IV EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
R	Se debe evitar exceder dosis mayores a 450 mg al día o incluso dosis más bajas, en pacientes con insuficiencia renal ya que puede producir empeoramiento de la debilidad muscular debido a bloqueo de la despolarización de la transmisión neuromuscular	Grado D [E:Shekelle] Meriggioli M, 2009

4.1.2 Intervenciones terapéuticas efectivas en el manejo de la crisis miasténica

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
	La crisis miasténica es una emergencia médica que amenaza la vida, requiere diagnóstico temprano y asistencia respiratoria. Es causada por una debilidad grave de los músculos respiratorios, músculos de vía aérea superior (miastenia bulbar) o ambos	Nivel IV [E:Shekelle] Chaudhuri A, 2009
	Aproximadamente 15 a 20% de los pacientes con miastenia gravis, experimentan esta complicación y ocurre frecuentemente dentro de los primeros 2 años del diagnóstico	Nivel IIb [E:Shekelle] Alshekhlee A, 2009
	La infección es el principal factor precipitante de la crisis miasténica, entre estos se incluyen respiratoria, urinaria o gastrointestinal (cuadro IV y V)	Nivel III/IV [E:Shekelle] Thomas C, 1997 Chaudhuri A, 2009
	Otros factores precipitantes incluyen: enfermedad generalizada pobremente controlada, uso concomitante de ciertos antibióticos (aminoglucósidos, quinolonas, macrólidos), relajantes musculares, benzodiacepinas, beta bloqueadores, antiarrítmicos, cirugía, estrés emocional, incremento de la temperatura e hiper o hipotiroidismo	Nivel IV [E:Shekelle] Chaudhuri A, 2009
Inmunoglobulina intravenosa		
	La inmunoglobulina intravenosa es una intervención terapéutica de primera elección en el tratamiento de la crisis miasténica	Nivel I EFNS Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases, 2008
	La inmunoglobulina intravenosa es una intervención efectiva para el tratamiento de la exacerbación aguda, el manejo a corto plazo de la miastenia grave y previo a la realización de timectomía	Grado A EFNS Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases, 2008

E	Los ensayos aleatorios disponibles no aportan pruebas suficientes para determinar que la inmunoglobulina intravenosa es efectiva en el manejo crónico de la miastenia gravis	Nivel Ia [E:Shekelle] Gajdos P, 2009
E	La inmunoglobulina tiene una eficacia similar al recambio plasmático en el tratamiento de la exacerbación aguda de la miastenia gravis	Nivel I EFNS Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases, 2008 Ia /Ib [E:Shekelle] Gadjos B, 2008 Dean Ferguson, 2005
E	No existen pruebas suficientes para favorecer la inmunoglobulina intravenosa sobre los corticoesteroides en las exacerbaciones moderadas	Nivel Ia [E:Shekelle] Gajdos P, 2008
E	La inmunoglobulina intravenosa es una intervención de alto costo, invasiva, segura y tolerable. No existe información concluyente respecto a su uso sistemático como ahorrador de esteroides	Nivel Ib [E:Shekelle] Zinman L, 2008
E	Un ensayo clínico mostró que la reducción en los títulos de anticuerpos AChR es similar, entre el recambio plasmático y la inmunoglobulina intravenosa (p=0.036)	Nivel Ib [E:Shekelle] Gadjos B, 1997
E	No existe superioridad significativa entre inmunoglobulina intravenosa en dosis de 2 g/kg. comparado con 1 g/Kg, en el tratamiento de la exacerbación aguda de la miastenia gravis	Nivel I EFNS Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases, 2008
E	El beneficio de la inmunoglobulina intravenosa se hace evidente después de 14 días de iniciado el tratamiento en un 25 % de los pacientes, manteniéndose hasta 28 días después	Nivel Ib [E:Shekelle] Zinman L, 2008 Zinman L, 2007

E	No se ha demostrado beneficio clínico al administrar inmunoglobulina intravenosa en pacientes con manifestaciones leves de la miastenia gravis	Nivel Ib [E:Shekelle] Zinman L, 2008
R	Se recomienda el uso de inmunoglobulina intravenosa a dosis de 1 g/kg de peso en una sola aplicación	Grado A [E:Shekelle] Gajdos P, 2009 Gajdos P, 2005
R	Los pacientes con enfermedad leve no son candidatos idóneos para el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa	Grado A [E:Shekelle] Zinman L, 2008
R	Puede ser útil el uso de inmunoglobulina intravenosa en aquellos pacientes que tienen intolerancia grave al uso correcto de inmunosupresores	Grado A [E:Shekelle] Zinman L, 2008
E	Los pacientes con miastenia gravis y evidencia de timoma, así como los pacientes con presencia de anticuerpos anti-titin y anti-RyR, usualmente tienen un curso grave de la enfermedad	Nivel III EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
E	Los eventos adversos secundarios al uso de inmunoglobulina intravenosa habitualmente son leves y autolimitados. Los principales son fiebre, cefalea, transaminasemia e incremento en el nivel de la creatinina sérica	Nivel Ib [E:Shekelle] Gajdos P, 2005 Nivel Ib [E:Shekelle] Zinman L, 2008
R	Se recomienda administrar previo al uso de inmunoglobulina intravenosa paracetamol 500 mg y difenhidramina 50 mg vía oral	Grado A [E:Shekelle] Zinman L, 2007
E	No existe diferencia significativa entre la inmunoglobulina intravenosa y el recambio plasmático, para el tratamiento de la exacerbación en la miastenia gravis	Nivel I EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006

R	Debido a que la inmunoglobulina intravenosa produce una frecuencia menor de efectos secundarios en comparación al recambio plasmático, su uso debe preferirse en el manejo del paciente con crisis miasténica	Grado A EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
Plasmaféresis		
E	No existen ensayos clínicos aleatorizados, con adecuada calidad metodológica que demuestren que el recambio plasmático produce mejoría en el desenlace a largo plazo en el paciente con miastenia gravis	Nivel Ia [E:Shekelle] Gajdos P, 2009
E	El estudio de Gajdos P y cols (1983), no logró sustentar el beneficio a largo plazo entre recambio plasmático y prednisona versus prednisona en monoterapia, debido a limitaciones metodológicas (pobre tamaño de muestra, grupos no balanceados, perdidas durante el estudio y heterogeneidad de los grupos)	Nivel IIa [E:Shekelle] Gajdos P, 1983
R	No se recomienda emplear el recambio plasmático en repetidas ocasiones, como una estrategia de tratamiento a largo plazo para obtener inmunosupresión continua y prolongada	Grado B EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
E	Un conjunto de estudios no aleatorizados, estudios abiertos y series de casos reportan beneficio clínico del recambio plasmático a corto plazo en pacientes con miastenia gravis, específicamente en crisis miasténica	Nivel Ia [E:Shekelle] Gajdos P, 2009 Nive IIa [E:Shekelle] Newsom –Davis J, 1979
E	El recambio plasmático es un procedimiento seguro y efectivo en el control de síntomas en pacientes con miastenia gravis moderada a grave que no responden a tratamiento inmunosupresor	Nivel IIb [E:Shekelle] Triantafyllou N, 2009

<div data-bbox="142 247 310 384" data-label="Text"> <p>E</p> </div>	<p>Existe evidencia de que la plasmaféresis preoperatoria en pacientes con miastenia gravis y timoma, es benéfica y mejora significativamente el desenlace postoperatorio, particularmente reduce el requerimiento de ventilación asistida y la estancia hospitalaria ($p < 0.05$)</p>	<p>Nivel III [E:Shekelle] Sarkar BK, 2008</p>
<div data-bbox="142 581 310 718" data-label="Text"> <p>E</p> </div>	<p>El efecto terapéutico de aféresis (recambio plasmático e inmunoabsorción) en enfermedades autoinmunes puede ser atribuido a tres mecanismos: Reducción intravascular inmediata de la concentración de autoanticuerpos, redistribución de auto anticuerpos y cambios inmunomoduladores</p>	<p>Nivel IV [E:Shekelle] Klingel R, 2009</p>
<div data-bbox="142 833 310 970" data-label="Text"> <p>E</p> </div>	<p>Los métodos de plasmaféresis, doble filtración y la inmunoabsorción, disminuyen de forma efectiva los signos y síntomas de la miastenia gravis</p>	<p>Nivel III [E:Shekelle] Chiu HC, 2000</p>
<div data-bbox="142 1140 310 1276" data-label="Text"> <p>E</p> </div>	<p>La inmunoabsorción remueve el título de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina de forma más efectiva que la plasmaféresis de doble filtración sin embargo el beneficio clínico es similar en ambos procedimientos. El número óptimo de sesiones de plasmaféresis para cada curso es de 4 y los factores que correlacionan con una mejor respuesta clínica son un índice de actividad elevado, pacientes sin timoma y presentación de la enfermedad a edad temprana</p>	<p>Nivel III [E:Shekelle] Chiu HC, 2000</p>
<div data-bbox="142 1533 310 1669" data-label="Text"> <p>E</p> </div>	<p>Un estudio en México mostró resultados consistentes respecto al beneficio clínico de la plasmaféresis en pacientes con miastenia gravis, observándose respuesta completa en el 69% y respuesta parcial en 21%</p>	<p>Nivel III [E:Shekelle] Lazo- Lagner A, 2002</p>

R	El recambio plasmático y la inmunoglobulina intravenosa constituyen intervenciones útiles cuando es deseable alcanzar una respuesta clínica rápida. El recambio plasmático reduce temporalmente la concentración de AChR circulantes	Grado C [E:Shekelle] Meriggioli M, 2009 Carandina-Maffeis R, 2004
E	El recambio plasmático es un tratamiento de primera línea en el manejo del paciente con exacerbación y en preparación para timentomía. Requiere emplearse como terapia adjunta a inmunosupresores	Nivel Ib [E:Shekelle] Weinstein R, 2008
R	El recambio plasmático es recomendado como terapia de corto plazo en la miastenia gravis, especialmente en casos graves para inducir la remisión y en la preparación para timentomía	Grado B EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
E	Los efectos secundarios comunes de la plasmaféresis incluyen hipotensión, parestesias, infecciones, eventos trombóticos y hemorrágicos	Grado IV [E:Shekelle] Meriggioli M, 2009
Seguimiento post-crisis		
E	Los principales factores de falla en la extubación en pacientes con crisis miasténica son: edad avanzada, sexo masculino, historia de crisis miasténica recurrente, neumonía, atelectasia e intubación prolongada	Nivel III [E:Shekelle] Seneviratne J; 2008 Rabinstein AA, 2005
E	La atelectasia es un factor de riesgo asociado que incrementa el riesgo de reintubación	Nivel III [E:Shekelle] Seneviratne J; 2008
E	El uso de inmunosupresores, particularmente azatioprina + prednisona, en pacientes con antecedente de crisis miasténica, disminuyó el número de ingresos a terapia intensiva ($p=0.005$) y el desarrollo de crisis miasténica recurrente ($p < 0.001$)	Nivel III [E:Shekelle] Rózsa C, 2009

R	Para alcanzar adecuados desenlaces en el paciente con crisis miasténica se debe disminuir la duración de la intubación, tratar de forma correcta procesos infecciosos, complicaciones asociadas e introducir en forma oportuna el uso de inmunosupresores	Grado C [E:Shekelle] Murthy J, 2005 Panda S, 2004
----------	---	--

4.1.3 Eficacia y seguridad de agentes inmunosupresores en el tratamiento de miastenia ocular y miastenia gravis generalizada

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
Miastenia ocular		
E	No existen datos provenientes de ensayos controlados aleatorios que permitan evaluar el impacto de cualquier forma de tratamiento sobre el riesgo de progresión de una miastenia ocular hasta la forma grave generalizada	Nivel Ia [E:Shekelle] Benatar M, 2008
E	La literatura disponible proveniente de ensayos controlados aleatorios no permite establecer conclusiones importantes acerca de la eficacia de alguna forma de tratamiento para la miastenia ocular	Nivel Ia [E:Shekelle] Benatar M, 2008 Benatar M, 2007
R	Los objetivos del tratamiento para la miastenia ocular son devolverle a la persona el estado de visión clara y prevenir el desarrollo o limitar la gravedad de la miastenia generalizada	Grado A [E:Shekelle] Benatar M, 2008
E	Estudios observacionales de calidad razonablemente buena sugieren que los corticosteroides y la azatioprina pueden ser benéficos para reducir el riesgo de progresión a una miastenia grave generalizada (cuadro VI)	Nivel Ia [E:Shekelle] Benatar M, 2008
E	Aproximadamente la mitad de los pacientes con miastenia ocular desarrollan debilidad generalizada dentro de 6 meses y hasta un 80% en el transcurso de 2 años	Nivel III [E:Shekelle] Oosterhuis H, 1989 Kupersmith MJ, 2003

E	Un estudio retrospectivo concluyó que un incremento en la duración de miastenia puramente ocular se asocia con una disminución en el riesgo de síntomas generalizados	Nivel III [E:Shekelle] Bever CT Jr, 1983
E	Existe evidencia de que la administración de inmunosupresores en pacientes mayores de 60 años con miastenia ocular reduce la probabilidad de desarrollar miastenia gravis generalizada	Nivel III [E:Shekelle] Allen J, 2010
E	Un estudio analítico sugiere que la administración de prednisona disminuye la incidencia de miastenia generalizada a 7% en comparación al 36% de los pacientes que no recibieron prednisona	Nivel III [E:Shekelle] Kupersmith MJ, 2003
R	En pacientes con miastenia ocular, hasta el momento la evidencia no permite soportar o refutar el uso de esteroides y/o azatioprina para reducir el riesgo de progresión a miastenia gravis generalizada. Se deben considerar los efectos secundarios	Grado D [E:Shekelle] Benatar M, 2007
R	Evidencia de estudios retrospectivos observacionales sugieren el empleo de piridostigmina para el tratamiento de miastenia ocular, se puede iniciar a dosis de 30 a 60 mg tres veces al día e incrementar entre 90 - 120 mg cada 4 horas por día, si se observa mejoría y existen mínimos efectos secundarios	Grado D [E:Shekelle] Luchanok U, 2008
E	Los principales efectos secundarios de los esteroides incluyen: incremento en el peso corporal, retención de líquidos, hipertensión, diabetes, ansiedad, depresión, insomnio, psicosis, glaucoma, catarata, hemorragia gastrointestinal, miopatía, incremento en la susceptibilidad a infecciones y necrosis ósea avascular	Nivel IV Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006

<div data-bbox="142 281 315 420">R</div>	<p>En aquellos pacientes en quienes se decida el empleo de esteroides puede indicarse una dosis inicial de 10 a 20 mg/día e incrementar de 5 a 10 mg cada tercer día hasta que la diplopía y la ptosis mejoren significativamente. La dosis máxima es de 60 a 80 mg/día. Después de la resolución de los síntomas realizar reducción gradual y lenta hasta 20 mg/día</p>	<p>Grado D [E:Shekelle] Luchanok U, 2008</p>
<p>Miastenia gravis generalizada</p>		
<div data-bbox="142 642 315 781">E</div>	<p>Las pruebas limitadas a partir de ensayos controlados aleatorios indican que el tratamiento con corticoesteroides ofrece un beneficio significativo a corto plazo en la miastenia gravis, en comparación con placebo</p>	<p>Nivel 1a [E:Shekelle] Schneider-Gold C, 2008</p>
<div data-bbox="142 919 315 1058">E</div>	<p>Estudios observacionales señalan que los pacientes tratados con esteroides orales preferentemente prednisolona logran remisión o marcada mejoría en el 70-80 % de los casos, su eficacia no ha sido documentada mediante ensayos clínicos aleatorizados doble ciego</p>	<p>Nivel IV EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006</p>
<div data-bbox="142 1171 315 1310">R</div>	<p>Los esteroides administrados por vía oral, pueden considerarse como fármacos de primera línea, cuando se requiere el uso de inmunosupresores en el tratamiento de la miastenia gravis</p>	<p>Grado D EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006</p>
<div data-bbox="142 1365 315 1503">R</div>	<p>Se recomienda iniciar el tratamiento con esteroides a dosis bajas (10 a 25 mg. en días alternos) incrementándose gradualmente las dosis 10 mg. por dosis hasta 60 - 80 mg. en días alternos</p>	<p>Grado D EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006</p>
<div data-bbox="142 1583 315 1722">R</div>	<p>Cuando hay remisión (usualmente entre 4 y 16 semanas) la dosis debe reducirse lentamente hasta alcanzar la dosis mínima efectiva en días alternos</p>	<p>Grado D EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006</p>

Azatioprina, ciclosporina, metotrexate, ciclofosfamida, tacrolimus		
E	Estudios clínicos controlados aleatorizados han demostrado la eficacia de azatioprina como ahorrador de esteroides	Nivel I EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
R	En aquellos pacientes en los que es necesario emplear inmunosupresión a largo plazo, se recomienda iniciar azatioprina en asociación con esteroides con la intención de reducir al máximo la dosis de esteroide	Grado A EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
E	Hasta el momento no existen ensayos clínicos metodológicamente bien diseñados que documenten beneficio significativo de la azatioprina como monoterapia o en combinación con esteroides para el tratamiento de la miastenia gravis	Nivel Ia [E:Shekelle] Hart IK, 2008
E	Un ensayo clínico demostró que la administración de azatioprina más prednisolona en días alternos en el tratamiento de la miastenia generalizada reduce la dosis de mantenimiento del esteroide y se asocia con menor falla a tratamiento, remisión prolongada y menores efectos secundarios	Nivel 1b [E:Shekelle] Palace J, 1998
E	Estudios retrospectivos indican que la azatioprina es efectiva en un 70 a 90% de los pacientes, los beneficios suelen observarse hasta 12 meses después de iniciado el tratamiento, puede utilizarse solo o combinado con esteroides	Nivel IV [E:Shekelle] Meriggioli M, 2009
E	No existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia clínica de metotrexate en el tratamiento de la miastenia gravis	Nivel Ia [E:Shekelle] Hart IK, 2008
R	El metotrexate debe emplearse en casos seleccionados con miastenia gravis que no responden a inmunosupresores de primera elección	Buena práctica EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006

<div data-bbox="142 226 311 361">E</div>	<p>Existe evidencia de que la ciclosporina como monoterapia o con corticoesteroides y la ciclofosfamida con corticoesteroides mejoran significativamente la miastenia gravis</p>	<p>Nivel Ia [E:Shekelle] Hart IK, 2008</p>
<div data-bbox="142 457 311 592">R</div>	<p>La ciclosporina tiene efectos secundarios significativos (hipertensión y nefrotoxicidad). Debe ser considerada únicamente en pacientes intolerantes o que no responden a azatioprina</p>	<p>Grado B EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006</p>
<div data-bbox="142 814 311 949">E</div>	<p>La administración de ciclofosfamida intravenosa en bolo en pacientes con miastenia gravis generalizada severa demostró mejoría en la fuerza muscular y reducción de la dosis de esteroide a los 3 y 6 meses. Sin embargo, la mejoría fue estadísticamente significativa a los 12 meses comparado con placebo particularmente en músculos extraoculares, de la masticación y bulbares</p>	<p>Nivel Ib [E:Shekelle] De Feo IG, 2002</p>
<div data-bbox="142 1245 311 1379">R</div>	<p>Debido al riesgo de toxicidad elevado de la ciclofosfamida (supresión de médula ósea, infecciones, oportunistas, neoplasia, cistitis hemorrágica) se recomienda limitar su uso en pacientes intolerantes o que no responden a esteroides asociados con azatioprina, ciclosporina, metotrexate o mofetil micofenolato</p>	<p>Grado B EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006</p>
<div data-bbox="142 1581 311 1715">E</div>	<p>El uso de tacrolimus, durante dos años en dosis bajas (2 a 4.5 mg/día) fue seguro y efectivo en el tratamiento de 12 pacientes con miastenia gravis generalizada. Se observó mejoría en el 67% de los casos y reducción de en la dosis de prednisolona en el 58% de los casos</p>	<p>Nivel IIa [E:Shekelle] Konishi T, 2005</p>

E	La administración de tacrolimus en pacientes con miastenia gravis dependientes de prednisona y ciclosporina, permite reducir la dosis de esteroide hasta en el 98% de los casos, mejoría en la fuerza muscular en el 39% y disminución en el título de anticuerpos antiacetilcolina	Nivel IIa [E:Shekelle] Ponseti JM, 2005 Nagaishi A, 2008
E	En pacientes con miastenia gravis, la presencia de timoma constituye un factor clínico asociado a respuesta al uso de ciclosporina y tacrolimus	Nivel III [E:Shekelle] Nagane Y, 2010
R	El tacrolimus se recomienda como fármaco de segunda línea en aquellos pacientes que no toleran o no responden a la azatioprina	Grado A [E:Shekelle] Hart IK, 2008
R	Se debe considerar el uso de tacrolimus en pacientes con miastenia gravis pobremente controlada, especialmente en pacientes con anticuerpos anti RyR	Grado C EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
Mofetil micofenolato		
E	Un ensayo clínico controlado, aleatorio, doble ciego, placebo controlado, en el que se incluyeron 176 pacientes con miastenia gravis generalizada, no demostró diferencia significativa en el índice de mejoría entre mofetil micofenolato (2 gr/día) más prednisona comparado con prednisona y placebo, posterior a 36 semanas de administración (p=0.541)	Nivel Ib [E:Shekelle] Sanders DB, 2008
E	Este estudio encontró que el tratamiento con mofetil micofenolato no es superior al placebo como ahorrador de esteroide. En el grupo que recibió mofetil se reportó con mayor frecuencia cefalea e infecciones	Nivel Ib [E:Shekelle] Sanders DB, 2008

E	Es importante señalar que el estudio de Sanders DB y cols., tiene importantes limitaciones en población no representativa y tamaño de muestra	Nivel Ib [E:Shekelle] Sanders DB, 2008
E	Un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado y multicéntrico, no demostró diferencia en el control de la debilidad a 12 semanas entre mofetil micofenolato mas prednisona (20 mg/día) versus prednisona sola (20 mg/día) en el tratamiento inicial de la miastenia gravis generalizada	Nivel Ib [E:Shekelle] Muscle Study Group, 2008
E	Las pruebas limitadas de ensayos clínicos controlados no muestran beneficio significativo de mofetil micofenolato como monoterapia o con corticoesteroides o ciclosporina en el tratamiento de la miastenia gravis. Se requieren estudios con adecuada calidad metodológica así como un seguimiento y tamaño de muestra suficiente	Nivel Ia/Ib [E:Shekelle] Hart IK, 2008 Ciafaloni E, 2001
E	Estudios piloto, retrospectivos y series de caso, proporcionan información contradictoria respecto a ensayos clínicos con relación a la eficacia, seguridad y tolerabilidad de mofetil micofenolato. Por lo que la toma de decisión terapéutica requiere de una evaluación individualizada del caso	Nivel III/IV [E:Shekelle] Meriggioli M, 2003 Heatwole C, 2008
R	El mofetil micofenolato se recomienda como fármaco de segunda línea en los pacientes que no toleran o no responden a la azatioprina	Grado A [E:Shekelle] Hart IK, 2008
Rituximab		
E	Estudios de serie de casos describen que el rituximab puede ser una intervención útil en el tratamiento de pacientes con miastenia gravis generalizada refractaria. Se ha	Nivel IV [E:Shekelle] Nelson RP Jr, 2009 Lindberg C, 2010 Zebardast N, 2010

	documentado remisión en pacientes con o sin timoma	
E	Rituximab no esta necesariamente contraindicado en el manejo de pacientes con miastenia gravis que están siendo tratados por un timoma. Se requieren estudios controlados para definir el papel de rituximab en el manejo de los casos refractarios	Nivel IV [E:Shekelle] Lindberg C, 2010 Nelson RP Jr, 2009 Lebrun C, 2009




4.1.4 Indicaciones, efectividad y desenlace de la timectomía

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
E	La timectomía constituye parte del tratamiento integral del paciente con miastenia gravis. Los pacientes con síntomas graves y corta duración de la enfermedad, muestran un grado mayor de mejoría posterior al procedimiento	Nivel III [E:Shekelle] Takanami I, 2009
E	La timectomía es superior al tratamiento conservador en el manejo del paciente con miastenia grave, produce una mayor sobrevida global, mejoría clínica y tasa de remisión	Nivel IIb [E:Shekelle] Bachman K, 2008
E	Los pacientes con miastenia gravis sometidos a timectomia tienen dos veces mas probabilidad de lograr remisión sin medicación, 1.6 veces más de estar asintomático y 1.7 veces más de tener mejoría	Nivel II EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
E	Existe evidencia de que la timectomía es una intervención efectiva a largo plazo (80-88%)	Nivel III [E:Shekelle] Huang C, 2005
E	Existe una asociación positiva en múltiples estudios controlados no aleatorizados entre timectomía y remisión/mejoría de la miastenia gravis	Nivel Ia [E:Shekelle] Gronseth G, 2000
E	Un estudio retrospectivo documentó en el paciente con miastenia gravis sometido a timectomía, 34% de remisión y 32% de mejoría comparado con 8% y 16 % respectivamente, en	Nivel III EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006

	controles pareados que recibieron tratamiento conservador	
E	En un estudio prospectivo, con seguimiento promedio de 9.8 años, a 252 pacientes con miastenia gravis se observó que los pacientes sometidos a timectomía versus tratamiento conservador mostraron mayores tasas de remisión y mejoría	Nivel IIb [E:Shekelle] Backmann K, 2009
R	La timectomía debe ser considerada como una estrategia terapéutica electiva en los pacientes con miastenia gravis generalizada	Grado B [E:Shekelle] Bachman K, 2008
E	Los pacientes con enfermedad grave tienen 3.7 veces más probabilidad de lograr remisión posterior a timectomía versus aquellos pacientes sin cirugía ($p < 0.0077$)	Nivel II EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
E	Hay varias técnicas quirúrgicas de timectomía: esternotomía completa o parcial, transcervical y por toracoscopia; no hay estudios controlados aleatorizados que comparen los desenlaces de las diferentes técnicas quirúrgicas	Nivel IV [E:Shekelle] EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
E	Estudios observaciones señalan que la timectomía mediante abordaje abierto o mediante toracoscopia, son efectivas en el tratamiento del paciente con miastenia gravis. No existe diferencia estadísticamente significativa en tasa de remisión o mejoría entre ambos procedimientos	Nivel III [E:Shekelle] Wagner A, 2006
E	La timectomía mediante toracoscopia se asocia con beneficios estéticos, disminución el uso de narcóticos, analgesia epidural, estancia hospitalaria y pérdida sanguínea	Nivel III [E:Shekelle] Wagner A, 2006
E	La timectomía transesternal es un abordaje seguro y efectivo para el manejo de pacientes con miastenia gravis en todos los estadios, muestra una tasa elevada de mejoría y baja morbilidad quirúrgica	Nivel III [E:Shekelle] Meyer D, 2009 Takanami I, 2009

E	La timectomía extendida es una intervención efectiva, en el tratamiento de la miastenia gravis y que se produce una morbilidad y mortalidad reducida. Los pacientes con estadio IIB de Osserman y títulos elevados de anticuerpos anticolinesterasas muestran un mayor grado de mejoría postoperatoria	Nivel IV [E:Shekelle] Hase R, 2006
E	La timectomía por abordaje transternal o por técnicas mínimamente invasivas contribuyen a la mejoría de la miastenia gravis. Estudios observacionales sugieren que los procedimientos mínimamente invasivos disminuyen la estancia hospitalaria. Sin embargo, no existe diferencia en las complicaciones postoperatorias entre ambos procedimientos	Nivel III [E:Shekelle] Bachman K, 2008 Meyer D, 2009
E	Existe evidencia de que los pacientes menores de 35 años y con una evolución de la enfermedad menor a 24 meses, se benefician con la timectomía	Nivel III [E:Shekelle] Huang C, 2005
E	La timectomía debe ser considerada como una estrategia de tratamiento efectiva en pacientes jóvenes e incluso en los mayores de 60 años, debido a que mejora los síntomas miasténicos en combinación con inmunosupresores	Nivel III [E:Shekelle] Dohi-Iijima N, 2004
R	A pesar de las posibles complicaciones relacionadas con la edad (infarto del miocardio, infección, osteoporosis), la timectomía puede ser considerada como intervención útil que produce mejoría en el paciente mayor de 60 años con miastenia gravis	Grado C [E:Shekelle] Dohi-Iijima N, 2004
R	En el paciente con miastenia gravis sin timoma, la timectomía es recomendada como una opción terapéutica que incrementa la probabilidad de remisión o mejoría	Grado B EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006


E	Existe evidencia de que los timomas están presentes entre el 9 y 16% de pacientes con miastenia gravis y se asocian con mayor gravedad de la enfermedad	Nivel III/IV [E:Shekelle] Hase R, 2006 Soleimani A, 2004
E	Los pacientes no sometidos a timectomía tienen un riesgo mayor de crisis miasténica (p= 0.001) OR 2.8 [IC 95% 1.5 a 5.2]	Nivel III [E:Shekelle] Soleimani A, 2004
R	Una vez diagnosticado el timoma, la timectomía está indicada independientemente de la gravedad de la miastenia gravis	Buena práctica EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
R	Las indicaciones para realizar timectomía en pacientes con miastenia gravis, incluyen: a) pacientes con miastenia gravis generalizada, de entre 15 y 60 años de edad, b) pacientes estables con miastenia gravis moderada a grave, c) pacientes con enfermedad ocular resistente, d) pacientes > 60 años de edad que no responden al tratamiento médico y tienen contraindicaciones para la terapia con esteroides	Grado D [E:Shekelle] Echeverría-Galindo G, 2008
E	Un estudio descriptivo comparativo encontró una respuesta similar en la respuesta a la timectomía entre pacientes seropositivos versus seronegativos	Nivel III [E:Shekelle] Guillermo GR, 2004
E	El uso preoperatorio de esteroides para la timectomía transesternal en pacientes con miastenia gravis no ha demostrado un impacto negativo en la morbilidad y mortalidad de los pacientes	Nivel III [E:Shekelle] Zieliński M, 2004
R	El uso de esteroides no debe considerarse una contraindicación para la timectomía transesternal. Es importante destacar que el uso de prednisona en dosis > 1 mg/kg por día, se asocia con incremento en problemas de cicatrización de la herida quirúrgica y morbilidad postoperatoria	Nivel III [E:Shekelle] Zieliński M, 2004

	Un estudio descriptivo en pacientes mexicanos con miastenia gravis sometidos a timectomía, identificó como variables asociadas a remisión: Edad \leq 60 años, síntomas preoperatorios menor a 2 años y uso de piridostigmina en dosis bajas. Los factores relacionados a pobre respuesta fueron: \geq 60 años, uso de corticoesteroides, dosis elevadas de piridostigmina y presencia de atrofia tímica o timoma en el estudio histopatológico	Nivel III [E:Shekelle] Remes-Troche J, 2002
	Los pacientes con evidencia de timoma y miastenia gravis severa requieren de un manejo multidisciplinario. El pronóstico depende de la resección tumoral oportuna y completa	Grado C EFNS Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders, 2006
	La timectomía no es una cirugía de urgencia; constituye una intervención electiva que requiere de un paciente en condiciones estables	Buena Practica

4.2 Criterios de Referencia

4.2.1 Técnico-Médicos

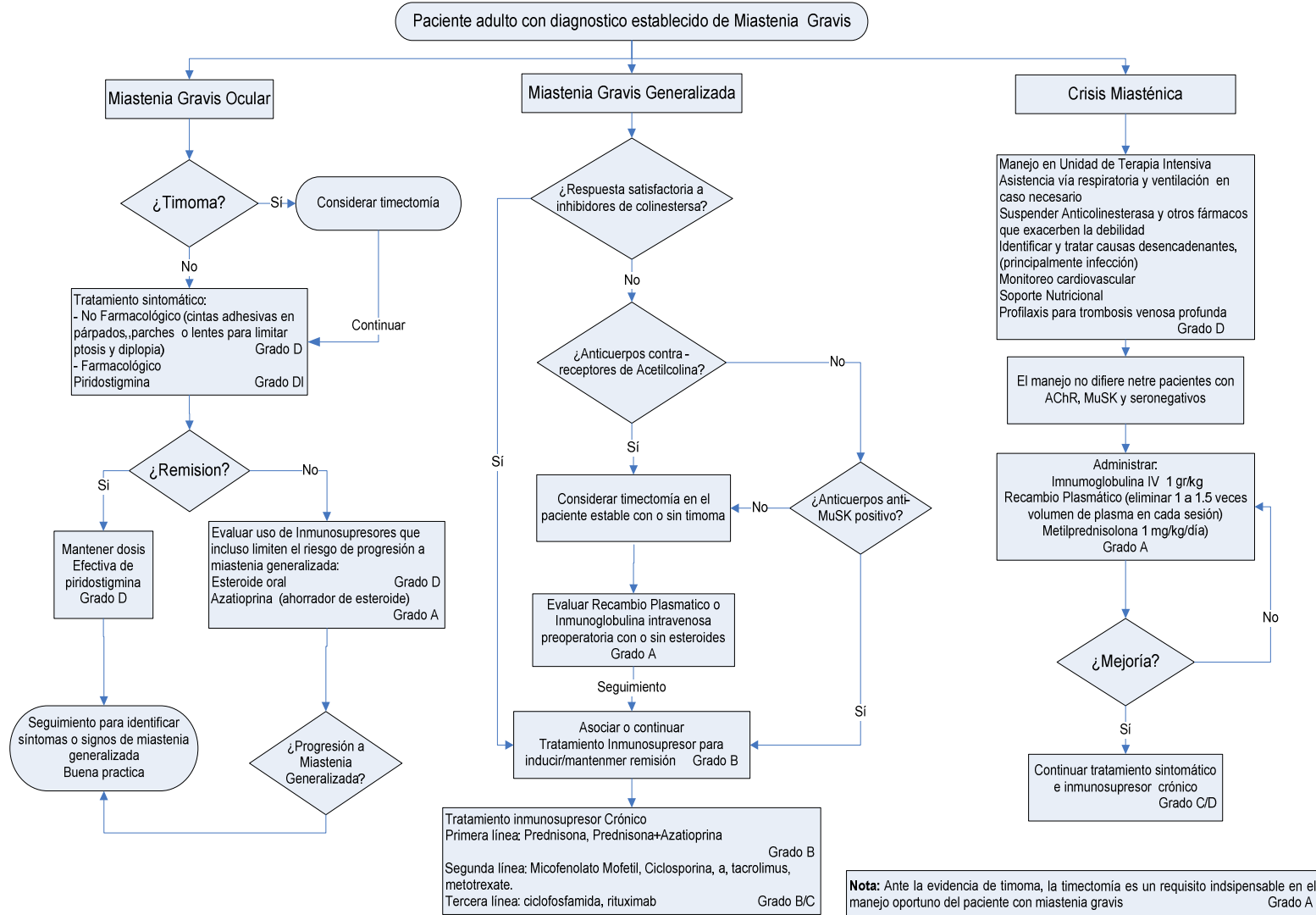
4.2.1.1 Referencia al Segundo nivel de Atención

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
Criterios de referencia al 2° nivel de atención		
	Pacientes con miastenia gravis ocular con progresión a la afectación de músculos bulbares, así como aquellos con presentación aguda, afectación bulbar severa y crisis miasténica	Buena práctica

✓/R	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)	Buena práctica
Criterios de referencia a 3er nivel de atención		
✓/R	Se enviará a cirugía cardiorácica 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)	Buena practica
✓/R	Aquellos pacientes refractarios a tratamiento	Buena practica
Criterios de contrarreferencia a primer nivel		
✓/R	Paciente con miastenia gravis con remisión completa, remisión farmacológica y manifestaciones mínimas (MM-0)	Buena practica

Algoritmo

Manejo de la Miastenia Gravis en el paciente adulto



5. Definiciones Operativas

Crisis miasténica: exacerbación de la debilidad muscular, comprometiendo el fuelle torácico, la deglución, o una de ellos, que requiere soporte respiratorio y/o nutricional

Remisión estable completa: ausencia de síntomas o signos durante por lo menos un año, sin recibir terapia para miastenia durante este tiempo. No se observa debilidad de ningún músculo durante la exploración realizada por un experto. Se acepta debilidad aislada en el cierre del párpado

Remisión farmacológica: Mismo criterios que la remisión completa, excepto que el paciente continua con alguna forma de terapia para miastenia gravis. Los pacientes que emplean inhibidores de colinesterasa se excluyen porque su uso sugiere la presencia de debilidad

Manifestaciones mínimas (MM): Sin síntomas o limitaciones funcionales, pero existe debilidad de algunos músculos

Mejoría: Disminución substancial de las manifestaciones clínicas pretratamiento o una reducción sostenida los medicamentos utilizados en el manejo

Sin cambios: Ausencia de cambios substanciales en las manifestaciones clínicas pretratamiento o reducción substancial de los medicamentos utilizados en el manejo

Deterioro: incremento significativo en las manifestaciones clínicas pretratamiento o un incremento substancial en los medicamentos utilizados en el manejo

Exacerbación: paciente que cumple los criterios de remisión completa, remisión farmacológica o manifestaciones mínimas pero substancialmente desarrolla hallazgos clínicos mayores a los permitidos por estos criterios

6. Anexos

6.1 Protocolo de Búsqueda

Ejemplo de un protocolo de Búsqueda

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA. Tratamiento de Miastenia Gravis

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.
Publicados durante los últimos 10 años.
Documentos enfocados a tratamiento.

Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema:

Tratamiento de Miastenia Gravis en el Adulto en PubMed.

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: myasthenia gravis. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): drug therapy, mortality, prevention and control, therapy y se limitó a la población mayor de 19 años de edad. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 4276 resultados, de los cuales se utilizaron 3 guías por considerarlas pertinentes y de utilidad en la elaboración de la guía.

Protocolo de búsqueda de GPC.

Resultado Obtenido

("Myasthenia Gravis/drug therapy"[Mesh] OR "Myasthenia Gravis/mortality"[Mesh] OR "Myasthenia Gravis/prevention and control"[Mesh] OR "Myasthenia Gravis/therapy"[Mesh]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Comparative Study[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms] AND "2000/04/24"[PDat] : "2010/04/21"[PDat])

Algoritmo de búsqueda

1. Myasthenia Gravis: [Mesh]
2. Drug therapy [Subheading]
3. Prevention and control [Subheading]
4. Therapy [Subheading]
5. #2 OR #3 OR #4
6. #1 And #5
7. "2000"[PDAT]: "2010"[PDAT]
8. #6 And #7
9. Humans: [MeSH]
10. #8 and # 9
11. English: [lang]
12. Spanish: [lang]
14. #11 OR # 12
15. #10 AND # 14

16. Clinical Trial[ptyp]
17. Meta-Analysis[ptyp]
18. Practice Guideline [ptyp]
19. Randomized Controlled Trial[ptyp]
20. Review[ptyp]
21. Comparative Study[ptyp])
20. #16 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21
21. #15 AND #20
22. Adult [MeSH]
22. #21 AND #22
23. # 1 AND (# 2 OR # 3 OR #4) AND #7 AND #9 AND (#11 OR #12) AND (#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21) AND (#22)

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 6 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en 6 de estos sitios se obtuvieron 40 documentos, de los cuales se utilizaron 8 documentos para la elaboración de la guía.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	NGC	3	3
2	TripDatabase	0	0
3	NICE	0	0
4	Singapore Moh Guidelines	0	0
5	AHRQ	0	0
6	SIGN	0	0
Totales		3	3

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de tratamiento de la miastenia gravis. Se obtuvieron 10 revisiones sistemáticas, 7 de las cuales tuvieron información relevante para la elaboración de la guía

6.2 Sistemas de clasificación de la evidencia y fuerza de la Recomendación

Criterios para gradar la evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadáⁱ. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

Escala de evidencia y recomendación utilizada en las recomendaciones y evidencias elaboradas de novo en la Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la miastenia gravis en el adulto, IMSS

Categorías de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta análisis de estudios clínicos aleatorizados	A. Directamente basada en evidencia categoría I.
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorizado	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatorización	B. Directamente basada en evidencia categoría II ó recomendaciones extrapoladas de evidencia I.
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia categorías I ó II.
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basada en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas, de evidencias categoría II ó III

Fuente: Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. BMJ 1999;318:593-596

Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases, 2008

Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. 2006

Sistema de Clasificación de la evidencia empleado

Clase I	Ensayos clínicos controlados, aleatorizados, con cegamiento en la evaluación del desenlace, en una población representativa o una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados, con desenlace cegado en población representativa Se requiere: a) Aleatorización cegada b) desenlace primario claramente definido c) criterios de inclusión/exclusión claramente definidos d) mínimo potencial de sesgos e) se presentan características basales representativas y son substancialmente equivalentes entre los grupos de tratamiento o existe ajuste estadístico apropiado entre las diferencias
Clase II	Estudio de cohorte prospectivo con grupo control pareado en una población representativa con evaluación cegada del desenlace, se requiere incisos a-e o ensayo clínico controlados en una población representativa que carece de uno de los criterios a-e
Clase III	Otros estudios controlados en una población representativa
Clase IV	Evidencia de estudios no controlados, serie de casos, reporte de casos, opinión de expertos
Recomendaciones	
Nivel A	Establecida como efectiva, inefectiva, o no útil. Requiere al menos un estudio de clase 1 convincente o al menos dos estudios consistentes de clase II
Nivel B	Probablemente efectivo, inefectivo, o inútil. Requiere al menos un estudio convincente de clase II o un estudio de clase III
Nivel C	Posiblemente efectiva, inefectiva, o inútil. Requiere al menos dos estudios convincentes de clase III
Buena práctica clínica	Recomendación de buena práctica basada en la experiencia del grupo que elaborar la guía. Usualmente basada en evidencia de clase IV

Fuente: Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004;11:577-581

6.3 Clasificación o escalas de la Enfermedad

Cuadro I. Clasificación Clínica (modificada) de gravedad de la Miastenia Gravis

Clasificación Osserman's
1 Enfermedad localizada no progresiva (miastenia ocular)
2 Enfermedad generalizada de presentación gradual (involucra mas de un grupo de músculos estriados, esquelético y bulbar)
3 Enfermedad generalizada aguda fulminante con involucro bulbar grave
4 Enfermedad grave tardía (usualmente se desarrolla 2 años o más después de los síntomas en la categoría 1 o 2)
5 Atrofia muscular (no debido a desuso) en enfermedad generalizada tardía, restringida a músculos esqueléticos y usualmente relacionada con la duración de la enfermedad y severidad clínica (miopatía miasténica)
Clasificación de la Fundación de America
Clase I Miastenia ocular
Clase II Debilidad leve de músculos no oculares
Clase III Debilidad moderada de músculos no oculares
Clase IV Debilidad grave de músculos no oculares
Clase V Requiere intubación, con o sin ventilación mecánica
Clases II – IV se dividen en subgrupos: a predomina debilidad de músculos de tronco y extremidades y b) predomina debilidad bulbar. La gravedad en la debilidad de los músculos oculares no afecta la clasificación o estadio

Fuente: Chaudhuri A and Behan P. Myasthenic Crisis. QJM 2009;102:97-107

Cuadro II. Subtipos clínicos de Miastenia Gravis

	Edad de presentación (años)	Histología tímica	Autoanticuerpos	Asociación HLA	Comentarios
Presentación temprana	< 40	Hiperplasia	AChR	DR3-B8, DR9 (en Asia)	Relación Hombre:Mujer 1:3
Presentación tardía	> 40	Normal	AChR, titin, receptor ianodina	DR2-B7	Anti-titin y anticuerpos receptor rinodina se asocian con enfermedad grave
Timoma	40 a 60	Neoplasia	AChR, titin, receptor ianodina KCNA4	No identificado	Puede estar asociado con otros síndromes paraneoplásicos
MUSK	< 40	Normal	MuSK	DR14-DQ5	Predomino femenino, debilidad selectiva orofaringe, facial y respiratoria
Seronegativa generalizada	Variable	Hiperplasia en algunos	Anticuerpos contra receptor agrupado AChR en 66%	No identificado	
Ocular	Adultos (Estados Unidos de Norteamérica y Europa) Infancia (Asia)	Desconocido	AChR en 50%	Bw46 (en China)	Baja afinidad anticuerpos AChR?

Fuente: Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune Myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol 2009;8:475-490

Cuadro III. Comparación entre Miastenia gravis asociada a anticuerpos AChR y anti-MuSK

Datos Clínicos	AChR	MuSK
Patrón de la debilidad muscular	Extremidades > bulbar Extensor de cuello > flexor de cuello Ptosis y debilidad de músculos oculares a menudo visibles	Bulbar > extremidades Flexores de cuello > extensores de cuello Ptosis y debilidad de músculos oculares usualmente leve
Pérdida de la masa muscular	Extremidades proximales y músculos oculares únicamente en enfermedad crónica (miopatía miasténica)	Pérdida temprana, más común en músculos faciales y lengua
Hallazgos en timo	65% hiperplasia tímica, 15% timoma	10 % hiperplasia tímica
Riesgo de crisis recurrente	Bajo	Alto

Fuente: Chaudhuri A and Behan P. Myasthenic Crisis. QJM 2009;102:97-107

Cuadro IV. Características demográficas de la crisis miasténica de presentación temprana y tardía en el adulto

Características	Presentación temprana (antes de los 50 años)	Presentación tardía (después de los 50 años)
Relación Mujer:Hombre	2:1	1:1
Incidencia de crisis miasténica	15 a 20%	Hasta 50%
Duración promedio desde el primer síntoma de miastenia	8 meses	Desconocido (probablemente mayor)
Factor precipitante	Infección	Enfermedad pobremente controlada
Respuesta a tratamiento	Usualmente rápida (75% se recupera en 4 semanas)	Relativamente lenta (50% se recupera en 4 semanas)
Tasa de recaída	Baja (< 10%)	Puede ser alta (hasta 33%)

Fuente: Chaudhuri A and Behan P. Myasthenic Crisis. QJM 2009;102:97-107

Cuadro V. Fármacos que pueden exacerbar la Miastenia Gravis

Contraindicados
D-penicilamina
Emplear con precaución
Telitromicina (utilizar sólo en caso de que no exista otra opción disponible)
Pueden exacerbar la debilidad en la mayoría de los pacientes
Curare y drogas relacionadas
Toxina botulínica
Aminoglucósidos (gentamicina, kanamicina, neomicina, estreptomicina, tobramicina)
Macrólidos (eritromicina, azitromicina, doxiciclina, tetraciclina, minociclina)
Fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina)
Cloroquina, hidroxiclouroquina, quinina
Antiarrítmicos Clase I (quinidina, procainamida)
Interferón alfa
Sales de magnesio (reemplazamiento intravenoso)
Fenitoína, carbamazepina
Podrían exacerbar la debilidad en algunos pacientes
Bloqueadores de los canales de calcio (verapamil, nifedipino)
Beta bloqueadores
Litio
Agentes de contraste yodado, anestésicos locales
Estatinas

Fuentes:

Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune Myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol 2009;8:475-490

Chaudhuri A and Behan P. Myasthenic Crisis. QJM 2009;102:97-107

Cuadro VI. Opciones de tratamiento para la Miastenia Gravis

Tratamiento	Dosis	Comentarios
Tratamiento sintomático		
Piridostigmina	30 a 90 mg cada 4 a 6 horas	Ocasiona deterioro en algunos pacientes con anticuerpos anti-MUSK
Tratamiento de corto plazo		
Recambio plasmático	4 a 6 recambios en días alternos	Tratamiento de elección en crisis miasténica
Inmunoglobulina intravenosa	1 gr/kg (2 a 5 días)	Tratamiento de elección en exacerbación
Tratamiento de largo plazo		
Prednisona	0.75 a 1 mg/kg/día o 60 a 100 mg en días alternos (incremento gradual 9 o 20 a 40 mg/día en miastenia ocular	Tratamiento de primera línea, se recomienda el uso de dosis altas en períodos cortos debido a sus efectos secundarios
Azatioprina	2 a 3 mg/kg/día	Tratamiento de primera línea, ahorrador de esteroide
Mofetil micofenolato	2 a 2.5 g/día dividido en dos dosis	
Ciclosporina	4 a 6 mg día dividido en dos dosis	Ahorrador de esteroide en pacientes intolerantes o que no responden a azatioprina o mofetil micofenolato
Tacrolimus	3 a 5 mg/día	Emplear en pacientes intolerantes o que no responden a azatioprina. mofetil micofenolato o ciclosporina
Ciclofosfamida	500 mg/m ² de superficie corporal	Uso en miastenia grave o refractaria
Rituximab	2 x 1000 mg intravenoso (en intervalos de 2 semanas)	Uso en miastenia grave o refractaria

Fuente: Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune Myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol 2009;8:475-490

6.4 Medicamentos

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE MIASTENIA GRAVIS

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
2262	Piridostigmina	Oral. Adultos: 60 a 120 mg, cada 4 horas; sostén 200 mg cada 8 horas	GRAGEA O TABLETA. Cada gragea o tableta contiene: Bromuro de piridostigmina 60 mg. Envase con 20 grageas o tabletas	1 año	Náusea, vómito, cólico, diarrea, bradicardia, hipotensión arterial, sudoración, salivación, producción excesiva de secreciones bronquiales, miosis, espasmos musculares, fasciculaciones.	Administrados con anticolinérgicos disminuyen su efecto.	Asma bronquial. Infarto del miocardio. Hipertiroidismo. Arritmias cardíacas. Úlcera péptica. Obstrucción intestinal o urinaria.
472	Prednisona	Oral. Adultos: 5 a 60 mg / día, dosis única o cada 8 horas. La dosis de sostén se establece de acuerdo a la respuesta terapéutica; posteriormente se disminuye gradualmente hasta alcanzar la dosis mínima efectiva. Dosis máxima 200 mg / día.	TABLETA. Cada tableta contiene: Prednisona 5 mg. Envase con 20 tabletas	1 año	Hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, hipokalemia, retención de sodio, superinfecciones, obesidad, osteoporosis, enfermedad ácido -péptica, glaucoma, catarata subcapsular posterior, psicosis, retardo de la cicatrización, retardo del crecimiento (niños),	Aumenta los efectos adversos de digitálicos. Aumenta la hipopotasemia con diuréticos tiazídicos, furosemide, y amfotericina B. Con anticonvulsivantes aumenta su biotransformación hepática y con estrógenos disminuye. Con antiácidos disminuye su absorción intestinal	Tuberculosis. Úlcera péptica. Crisis hipertensiva. Diabetes mellitus. Insuficiencia hepática y / o renal. Inmunodeprimidos.

					hipertensión arterial, hiperglucemia, cetoacidosis, coma hiperosmolar, necrosis avascular de cadera, estrías cutáneas, catabolismo muscular.		
473	Prednisona	Oral. Adultos: 5 a 60 mg / día, dosis única o cada 8 horas. La dosis de sostén se establece de acuerdo a la respuesta terapéutica; posteriormente se disminuye gradualmente hasta alcanzar la dosis mínima efectiva. Dosis máxima 250 mg / día.	TABLETA. Cada tableta contiene: Prednisona 50 mg. Envase con 20 tabletas	1 año	Síndrome de Cushing, hipokalemia, retención de sodio, superinfecciones por deterioro de la respuesta inmunitaria, obesidad, osteoporosis, enfermedad ácido -péptica, glaucoma, catarata subcapsular posterior, psicosis, retardo de la cicatrización, retardo del crecimiento (niños), hipertensión arterial, hiperglucemia, cetoacidosis, coma hiperosmolar, necrosis avascular de cadera, estrías cutáneas, catabolismo muscular.	Aumenta los efectos adversos de digitálicos. Aumenta la hipopotasemia con diuréticos tiazídicos, furosemide, y amfotericina B. Con anticonvulsivantes aumenta su biotransformación hepática y con estrógenos disminuye. Con antiácidos disminuye su absorción intestinal	Úlcera péptica. Tuberculosis. Diabetes mellitus. Infección sistémica. Crisis hipertensiva. Insuficiencia hepática y / o renal. Inmunodeprimidos.

3461	Azatioprina	Oral. Adultos: como inmunosupresor para trasplante 1 a 5 mg / kg de peso corporal / día. Otras afecciones 3 mg / kg de peso corporal / día; la dosis se reduce, de acuerdo con la respuesta y la tolerancia.	TABLETA. Cada tableta contiene: Azatioprina 50 mg. Envase con 50 tabletas	1 año	Anorexia, náusea, vómito, pancreatitis, fiebre, leucopenia, anemia, pancitopenia, infecciones, hemorragias, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad inmediata.	Con el alopurinol se inhibe su biotransformación y aumentan sus efectos adversos. Puede antagonizar el bloqueo neuromuscular producido por pancuronio	Hipersensibilidad a la azatioprina y en pacientes previamente tratados con agentes alquilantes. Lactancia. Infecciones sistémicas.
4306	Ciclosporina A	Oral. Adultos y niños: 15 mg / kg de peso corporal, 4 a 12 horas antes del trasplante 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 de peso corporal / día.	CAPSULA DE GELATINA BLANDA. Cada cápsula contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 25 mg. Envase con 50 cápsulas.	6 meses	Temblor, cefalea, hiperplasia gingival, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, hipertrichosis, disfunción hepática, fatiga.	Con aminoglucósidos, amfotericina B, cotrimoxazol, los AINE porque aumentan la nefrotoxicidad. Con azatioprina, corticosteroides, ciclofosfamida y verapamil aumentan la inmunosupresión. Con carbamazepina, isoniazida, fenobarbital, fenitoína y rifampicina disminuyen el efecto inmunosupresor. Con ketoconazol, amfotericina B, diltiazem, eritromicina, imipenem-cilastatina, metoclopramida, prednisona, aumentan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina.	Hipersensibilidad al fármaco o a algún otro componente de la fórmula.

4298	Ciclosporina A	Oral. Adultos y niños: 15 mg / kg de peso corporal, 4 a 12 horas antes del trasplante y durante 1 a 2 semanas del postoperatorio. Disminuir gradualmente en un 5% semanal, hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg / kg de peso corporal / día.	CAPSULA DE GELATINA BLANDA. Cada cápsula contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 100 mg. Envase con 50 cápsulas	6 meses	Temblor, cefalea, hiperplasia gingival, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, hipertrichosis, disfunción hepática, fatiga.	Con aminoglucósidos, amfotericina B, cotrimoxazol, los AINE porque aumentan la nefrotoxicidad. Con azatioprina, corticosteroides, ciclofosfamida y verapamil aumentan la inmunosupresión. Con carbamazepina, isoniazida, fenobarbital, fenitoína y rifampicina disminuyen el efecto inmunosupresor. Con ketoconazol, amfotericina B, diltiazem, eritromicina, imipenem-cilastatina, metoclopramida, prednisona, aumentan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina.	Hipersensibilidad al fármaco o a algún otro componente de la fórmula
1751	Ciclofosfamida	Oral. Adultos: 40 a 50 mg / kg de peso corporal, en dosis única o en 2 a 5 dosis.; mantenimiento 2 a 4 mg / kg de peso corporal / día, por 10 días. Niños: 2 a 8 mg / kg de peso corporal ó 60 a 250 mg / m2 de superficie corporal / día, por	GRAGEA. Cada gragea contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 50 mg de ciclofosfamida. Envase con 50 grageas.	6 meses	Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis.	Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticosteroides, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorubicina favorecen los efectos adversos	Hipersensibilidad a ciclofosfamida. Embarazo. Lactancia. Mielosupresión

		6 días; mantenimiento 2 a 5 mg / kg de peso corporal ó 50 a 150 mg / m ² de superficie corporal, dos veces por semana..					
5306	Ácido micofenolico	Oral. Adultos: 1 g cada 12 horas, 72 horas después de la cirugía	COMPRIMIDO. Cada comprimido contiene: Micofenolato de mofetilo 500 mg. Envase con 50 comprimidos.	6 meses	Temblor, insomnio, cefalea, hipertensión arterial, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, reacciones alérgicas.	Aciclovir y ganciclovir favorecen su toxicidad, con colestiramina e hidróxido de aluminio y magnesio disminuyen su absorción y pueden afectar la eficacia de anticonceptivos hormonales	Hipersensibilidad al mofetilo
5084	Tacrolimus	Oral. Adultos ó niños: 0.15 a 0.30 mg / kg de peso corporal / día, fraccionada en 2 tomas; administrar 8 a 12 horas después de suspender la vía intravenosa.	CAPSULA. Cada cápsula contiene: Tacrolimus monohidratado equivalente a 1 mg de tacrolimus. Envase con 50 cápsulas.	3 meses	Temblor, cefalea, insomnio, diarrea, náusea, parestesias, dispepsia		Hipersensibilidad al medicamento
5082	Tacrolimus	Oral. Adultos ó niños: 0.15 a 0.30 mg / kg de peso corporal / día, fraccionada en 2 tomas; administrar 8 a 12 horas después de suspender la vía intravenosa.	CAPSULA. Cada cápsula contiene: Tacrolimus monohidratado equivalente a 5 mg de tacrolimus. Envase con 50 cápsulas.	3 meses	Temblor, cefalea, insomnio, diarrea, náusea, parestesias, dispepsia		Hipersensibilidad al medicamento

5433	Rituximab	Intravenosa. Adultos: 375 mg / m2 de superficie corporal / día, cada 7 días.	SOLUCION INYECTABLE. Cada frasco ámpula contiene: Rituximab 100 mg. Envase con un frasco ámpula con 10 ml.	6 meses	Vértigo, sensación de hinchazón en lengua y garganta, fiebre, escalofrío, rubicundez de cara, cefalea, prurito, náusea, vómito, respiración dificultosa, rash dérmico, fatiga.		Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de la fórmula o a las proteínas murinas.
5445	Rituximab	Intravenosa (infusión). Adultos: 375 mg / m2 de superficie corporal / día, cada 7 días	SOLUCION INYECTABLE. Cada frasco ámpula contiene: Rituximab 500 mg. Envase con un frasco ámpula con 50 ml, ó envase con dos frascos ámpula con 50 ml cada uno.	6 meses	Vértigo, sensación de hinchazón en lengua y garganta, fiebre, escalofrío, rubicundez de cara, cefalea, prurito, náusea, vómito, respiración dificultosa, rash dérmico, fatiga.		Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de la fórmula o a las proteínas murinas.
3832	Inmunoglobulina humana normal	Intramuscular. Adultos y niños: Prevención de Hepatitis A, dosis única de 0.2 a 0.5 ml / kg de peso corporal; dosis total 5 ml. Sarampión, poliomielitis, varicela y rubéola, 0.2 a 0.4 ml / kg de peso corporal / día, durante 7 días. En pacientes con inmunodeficienci a 30 a 50 ml / mes.	SOLUCION INYECTABLE. Cada ampollita ó frasco ámpula contiene: Inmunoglobulina humana normal 330 mg. Envase con un frasco ámpula ó ampollita con 2 ml.	5 días	Fiebre moderada, dolor local, anafilaxia.		Hipersensibilidad a componentes de la fórmula farmacéutica.

7. Bibliografía

Allen JA, Scala S, Jones HR. Ocular myasthenia gravis in a senior population: diagnosis, therapy, and prognosis. *Muscle Nerve* 2010;41:379-384

Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009;72:1548-1554

Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, et al. Long-term outcome and quality of life after open and thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis: analysis of 131 patients. *Surg Endosc* 2008;22:2470-2477

Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, et al. Thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis regarding outcome and clinical improvement. *Surgery* 2009;145:392-398

Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, et al. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology* 2006;67:505-507

Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-581

Benatar M and Kaminski HJ. Evidence report: The medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): Report of Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;68:2144-2149

Benatar M, Kaminski H. Tratamiento médico y quirúrgico para la miastenia ocular (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Bever CT, Aquino AV, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983;14: 516–519

Cacho-Díaz B, Ruano-Calderón IA, Valdez-Ferrer SI, et al. Miastenia gravis y sus comorbilidades. *Rev Mex Neuroci* 2006; 7:449-450

Carandina-Maffeis R, Nucci A, Marques JF Jr, et al. Plasmapheresis in the treatment of myasthenia gravis: retrospective study of 26 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:391-395

Chaudhuri A and Behan P. Myasthenic Crisis. *QJM* 2009;102:97-107

Chiu HC, Chen WH, Yeh JH. The six years experience of plasmapheresis in patients with myasthenia gravis .*Ther Apher* 2000;4: 291-295

Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology* 2001;56:97-99

Conti-Fine B, Milani M, Kaminski HJ ,Myasthenia Gravis: past, present ,and future, *J. Clin Invest* 2006,116:2843-2854

Dean Fergusson, Hutton Brian, Sharma Michael, Tinmouth Alan, Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systemic review. *Transfusion* 2005; 45:1640-1657

De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002;26:31-36

Dohi-Iijima N, Sekijima Y, Nakamura A, et al. Retrospective analyses of clinical features and therapeutic outcomes in thymectomized patients with myasthenia gravis at Shinshu University. *Intern Med* 2004;43:189-193

Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, et al. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2009;40:890-900

Echeverria-Galindo G, Mardueño-Ibarra M, Gonzalez-Jaime J, et al. Miastenia Gravis en un hospital de referencia del occidente de México. *Rev Mex Neuroci* 2008;9:278-282

Elovaara I, Apostolski S, Van Doorn P, et al. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893-908

Fergusson D, Hutton B, Sharma M, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systemic review. *Transfusion* 2005; 45 :1640-1657

Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin. *Arch Neurol* 2005;62:1689-1693

Gajdos P and Chevret S. Treatment of myasthenia gravis acute exacerbations with intravenous immunoglobulin. *Ann N Y Acad Sci* 2008,1132:271-275

Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. In: The Cochrane Library, Issue 3, Art. No. CD002275.DOI:10.1002 /14651 858.CD 002275.pub4

Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Inmunoglobulina intravenosa para la miastenia gravis.(Revisión Cochrane traducida) En: La Biblioteca Cochrane Plus,2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>

Gadjos P, Simon N, de Rohan-Chabot P, et al. Long-term effects of plasma exchange in myasthenia gravis. Results from a randomized study. Presse Med 1983;12:939-42

Gronseth GS and Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review).Neurology 2000;55:7-15

Guillermo G, Tellez-Zenteno J, Weder-Cisneros N. Response of thymectomy: clinical and pathological characteristics among seronegative and seropositive myasthenia gravis patients. Acta Neurol Scand 2004;109:217-221

Hase R, Sugiura H, Fukunaga A, et al. Clinical outcomes following extended thymectomy for myasthenia gravis: report of 17 cases. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2006;12:203-206

Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Agentes inmunosupresores para la miastenia gravis. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

Heatwole C, Ciafaloni E. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a clear and present controversy.Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4:1203-1209

Huang CS, Hsu HS, Huang BS, et.al .Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis. Acta Neurol Scand 2005;112: 108-114

Jaretzky A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis. Recommendations for clinical research standards. Neurology 2000;55:6-23

Klingel R, Heibges A, Fassbender C.Plasma exchange and immunoadsorption for autoimmune neurologic diseases - current guidelines and future perspectives. Atheroscler Suppl 2009;10:129-132

Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, Saida T. Long-term treatment of generalised myasthenia gravis with FK506 (tacrolimus).J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:448-450

Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. Arch Neurol 2003; 60:243–248

Lazo-Langner A, Espinoza Poblano I, Tirado-Cardenas N, et al. Therapeutic plasma exchange in Mexico: experience from a single institution .Am J Hematol 2002;70:16-21

Lebrun C, Bourg V, Tieulie N, Thomas P. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. Eur J Neurol 2009;16:246-250

Lindberg C, Bokarewa M. Rituximab for severe myasthenia gravis - experience from five patients. Acta Neurol Scand 2010 Mar 1

Luchanok U, Kaminski H J. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. Curr Opin Neurol 2008;21:8-15

Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune Myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol 2009;8:475-490

Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. Neurology 2003;61:1438-1440

Meyer DM, Herbert MA, Sobhani C,etal. Comparative clinical outcome of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches. Ann Thorac Surg 2009;87:385-391

Murthy JM, Meena AK, Chowdary GV. Myasthenic crisis: Clinical Features, complications and mortality. Neurology India 2005;53:37-40

Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. Neurology 2008;71:394-399

Nagaishi A, Yukitake M, Kuroda Y. Long-term treatment of steroid-dependent myasthenia gravis patients with low-dose tacrolimus. Intern Med 2008;47:731-736

Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, Utsugisawa K. Factors associated with response to calcineurin inhibitors in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2010;41:212-218

Nelson RP Jr, Pascuzzi RM, Kessler K, et al. Rituximab for the treatment of thymoma-associated and de novo myasthenia gravis: 3 cases and review. J Clin Neuromuscul Dis 2009;10:170-177

Newsom –Davis J, Wilson SG, Vincet A. Long term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis .Lancet 1979;1:464-468

Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow-up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989;52:1121–1127

Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology* 1998;50:1778-1783

Panda S, Goyal V, Behari M, et al. Myasthenic crisis: a retrospective study. *Neurol India* 2004;52:453-456

Phillips LH 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2003 ;998:407-412

Ponseti JM, Azem J, Fort JM, et al. Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:1641-1643

Remes-Troche JM, Téllez-Zenteno JF, Estañol B, et al. Thymectomy in myasthenia gravis: response, complications, and associated conditions. *Arch Med Res* 2002;33:545-551

Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003;61:1652-1661

Rabinstein AA, Mueller-Kronast N. Risk of extubation failure in patients with myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005;3:213-215

Rózsa C, Mikor A, Kasa K, et al. Long-term effects of combined immunosuppressive treatment on myasthenic crisis. *Eur J Neurol* 2009; 16:796-800

Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:400-406

Sarkar BK, Sengupta P, Sarkar UN. Surgical outcome in thymic tumors with myasthenia gravis after plasmapheresis--a comparative study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:1007-1010

Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld R. Corticoesteroides para la Miastenia Grave (Revisión Cochrane traducida) En: La Biblioteca Chochrane Plus, 2008 Número 2, Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>

Schneider-Gold C, Toyka K. Myasthenia Gravis: pathogenesis and immunotherapy. *Dtsch-Arztebl* 2007;104: 420-426

Senevirantne J, Mandrekar J, Eelco F. Predictors of extubation failure in myasthenic crisis. *Arch Neurol* 2008;65:929-933

Skeie GO, Apostolski SA, Evoli A, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2006;13:691-699

Soleimani A, Moayyeri A, Akhondzadeh S, et al. Frequency of myasthenic crisis in relation to thymectomy in generalized myasthenia gravis: a 17-year experience. BMC Neurol 2004;4:12

Takanami I, Abiko T, Koizumi S. Therapeutic outcomes in thymectomized patients with myasthenia gravis. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2009;15:373-377

Thanvi BR, Lo TC. Update on myasthenia gravis. Postgrad Med J 2004;80:690-700

Thomas CE, Mayer SA, Gingor Y. Myasthenic Crisis: Clinical features, mortality complications and risk factor prolonged intubation. Neurology 1997;48:1253-60

Triantafyllou NI, Grapsa EI, Kararizou E, et al. Periodic therapeutic plasma exchange in patients with moderate to severe chronic myasthenia gravis non-responsive to immunosuppressive agents: an eight year follow-up. Ther Apher Dial 2009;13:174-178

Wagner AJ, Cortes RA, Strober J, et al. Long-term follow-up after thymectomy for myasthenia gravis: thoracoscopic vs open. J Pediatr Surg 2006;41:50-54

Weinstein R. Therapeutic Apheresis in Neurological Disorders: A Survey of the evidence in support of current category I and II indications for therapeutic plasma exchange. J Clin Apher 2008;23:196-201

Zebardast N, Patwa HS, Novella SP, Goldstein JM. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. Muscle Nerve 2010;41:375-378

Zieliński M, Kuzdzał J, Staniec B, et al. Safety for preoperative use of steroids for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. Eur J Cardiothorac Surg 2004 ;26:407-411

Zinman L, Ng E, Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis. A randomized controlled trial. Neurology 2007;68:837-841

Zinman L and Brill V. IVIG treatment for myasthenia gravis: effectiveness, limitations, and novel therapeutic strategies. Ann N Y Acad Sci 2008;1132:264-270

Zinman L, Baryshnik D, Brill V. Surrogate outcome measures in patients with myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008;37:172-176

8. Agradecimientos

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento, así como su solidaridad institucional.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

NOMBRE

CARGO/ADSCRIPCIÓN

Químico Jose Sigona Torres

Titular de la Delegación Estado de México Oriente

Dr. Raúl Peña Viveros

Titular de la Jefatura de Prestaciones Medicas Estado de México Oriente

Dr. Rodolfo Andrade Ortega

Director HGR 72 Tlalnepantla Estado de México Oriente

Srita. Laura Fraire Hernández

Secretaria
División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

Srita. Alma Delia García Vidal

Secretaria
División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

Sr. Carlos Hernández Bautista

Mensajería
División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

Lic. Cecilia Esquivel González

Edición
División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
(Comisionada UMAE HE CMN La Raza)

Lic. Uri Iván Chaparro Sánchez

Edición
División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
(Comisionado UMAE HO CMN Siglo XXI)

9. Comité Académico

Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad/ CUMAE
División de Excelencia Clínica
Instituto Mexicano del Seguro Social/ IMSS

Dr. Mario Madrazo Navarro	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Encargado del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Sonia P. de Santillana Hernández	Comisionada a la División de Excelencia Clínica
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Comisionada a la División de Excelencia Clínica
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador