

Miastenia Gravis: diagnóstico y tratamiento

Myasthenia Gravis: diagnosis and treatment

Dr. Orestes Herrera Lorenzo; Dr. José Infante Ferrer; Dr. Fermín Casares Albornas; Dr. Ariel Varela Hernández

Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

En este trabajo se pretende actualizar el tema de la Miastenia Gravis enfatizando en el diagnóstico y manejo tanto en la comunidad como en las salas de terapia intensiva. Se comentan los principales métodos diagnósticos aceptados internacionalmente y de igual forma las medidas terapéuticas aprobadas por la evidencia. Se comentan además algunos de los principales retos y controversias relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento. La Miastenia Gravis es una enfermedad autoinmune, frecuente y controlable, muchos de sus síntomas y signos pueden confundirse con varias afecciones neurológicas, por lo que su diagnóstico precoz es de suma importancia para la realización de la timectomía en el más breve plazo, sobre todo en aquellos pacientes menores de sesenta años y con expectativa de vida superior a los diez años. En ausencia de un marcador biológico más específico para el diagnóstico, se recomienda la utilización de los criterios clínicos mencionados, aunque es de esperar en los próximos años una verdadera revolución en la comprensión de la fisiología de la unión neuromuscular y del síndrome miasténico en particular.

DeCS: Unión neuromuscular, miastenia gravis, anticuerpos antireceptor, acetilcolina, timectomía

ABSTRACT

In this work we intend to update the topic of Myasthenia Gravis emphasizing in diagnosis and management as much in the community as in the intensive care units. Main diagnostic methods accepted internationally are commented and in equal form the therapeutic measures approved by the evidence, it is also commented some of the main challenges and controversies related with diagnosis and treatment. Myasthenia Gravis is an autoimmune, frequent and controllable disease, many of its symptoms and signs may become confused with several neurological affections, that is why its precocious diagnosis is of supreme importance for the realization of the thymectomy in the briefest term, mainly in those patients smaller than sixty years and with life expectancy superior to ten years. In absence of a more specific biological marker for diagnosis, we recommend the use of the clinical criteria mentioned, although it is hope that in the next years a true revolution in the physiology comprehension of the neuromuscular junction and of the myasthenic syndrome particularly.

DeCS: neuromuscular junction, myasthenia gravis, antireceptor antibodies, acetylcholine, thymectomy

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es un trastorno de la transmisión neuromuscular debido a una disminución, de origen autoinmune, del número de receptores de acetilcolina en la placa motora. Se caracteriza por debilidad y fatiga muscular fluctuante, principalmente de los músculos inervados por los pares craneales, se manifiesta durante la actividad continuada y mejora tras el reposo y la administración de drogas anticolinesterásicas. Evoluciona por lo general en forma progresiva o en brotes separados por remisiones de duración variable.¹

En la mayoría de los casos comienzan con afectación de los músculos oculares, como diplopía o ptosis palpebral. La debilidad puede permanecer confinada a los músculos oculares por largo tiempo o implicar también a los músculos bulbares que controlan la masticación, salivación o articulación. El problema puede afectar selectivamente a los músculos oculares en más del 15 % de los pacientes, pero casi siempre se generaliza.^{1, 2}

En situaciones de estrés, como infecciones o cirugía, puede producirse un empeoramiento, que puede conducir a un fallo respiratorio y amenazar la vida.

Generalmente los pacientes consultan porque empiezan a tener problemas para realizar tarea de la vida diaria, como debilidad para peinarse, vestirse, deglutir, gesticular, reír, hablar o cantar.^{3,4}

En los primeros años de la enfermedad pueden presentarse remisiones o exacerbaciones espontáneas, con tendencia a la estabilización en las formas crónicas. Factores como el calor, la ingesta de alcohol, betabloqueadores o medicamentos con potencial bloqueo de la unión neuromuscular también pueden producir exacerbaciones. Los síndromes miasténicos congénitos son un grupo de trastornos no autoinmunes en los cuales el margen de seguridad de la transmisión sináptica está comprometido por distintos mecanismos. Se pueden clasificar en presinápticos, sinápticos y postsinápticos. Las características clínicas son variadas con cuadros graves en la infancia y formas leves en adultos. Estos síndromes no serán analizados en esta revisión. Engel ha publicado una revisión exhaustiva del tema.⁴

El propósito de esta investigación es revisar la epidemiología, patogenia, cuadro clínico así como el diagnóstico y tratamiento.

DESARROLLO

Epidemiología

La prevalencia de MG varía entre 20 y 150 por millón de habitantes y ha aumentado desde 1950. En EE.UU. se encontró una prevalencia de 142 por millón y fue más frecuente en individuos de raza negra.⁵

En Grecia la prevalencia fluctúa desde el 70 por millón hasta 150 por millón en el Reino Unido, la más alta comunicada hasta ahora en la bibliografía.⁵⁻⁹

Se han realizado pocos estudios en las regiones tropicales: en Cuba se encontró una prevalencia de 29,2⁸ mientras que en Aruba y Curazao fue de 70 por millón.^{8,9} La incidencia anual de MG varía entre 4 y 11 por millón en Europa.

En EE.UU. se ha comunicado una incidencia de 9,1 por millón, mientras que en regiones tropicales se ha informado de 4,7 por millón.^{6,7,9}

MG afecta a individuos de todas las edades, con una predilección por mujeres de 20-40 años y varones entre la sexta y séptima décadas de la vida. La MG neonatal afecta a un 15 % de niños de madres miasténicas.

Historia Natural

La historia familiar es habitualmente negativa, no es hereditaria aunque existe una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes, enfermedades tiroideas, LES, AR.²

¹⁰ El comienzo puede ser insidioso, agudo o subagudo casi siempre relacionado con un factor precipitante tales como:

Trauma físico o emocional.

Estrés.

Infección (Neumonía).

Embarazo, puerperio.

Respuestas anormales a medicamentos (anestesia, relajantes musculares, penicilarnina).

En el curso deben tenerse presente los siguientes factores:

La fatiga precede a la parálisis.

Existe mayor fuerza al despertar y empeoramiento durante la noche.

Existen factores ambientales que empeoran la debilidad muscular:

a) Aumento de la temperatura o durante el baño.

b) Sol radiante.

Estado emocional del paciente.

Mayor riesgo de muerte primeros 7 años y después se estabiliza.

Rara vez hay regresión espontánea de los síntomas.

Curso crónico con períodos de exacerbaciones.

Inmunopatogénesis

Las terminaciones nerviosas poseen vesículas sinápticas de acetilcolina prestas a liberarse. El potencial de acción despolariza la terminal pre sináptica y aumenta la concentración de calcio axoplásmico; se liberan así las moléculas de acetilcolina, de modo que se incrementa transitoriamente la concentración del neurotransmisor en los receptores postsinápticos (nicotínicos). A esto sigue la despolarización de la membrana postsináptica, el potencial de acción de la membrana muscular con aumento de la concentración rnioplasmática de calcio y, por último, la contracción muscular. Figuras 1, 2, 3.

Figura 1. Unión neuromuscular. Esquema

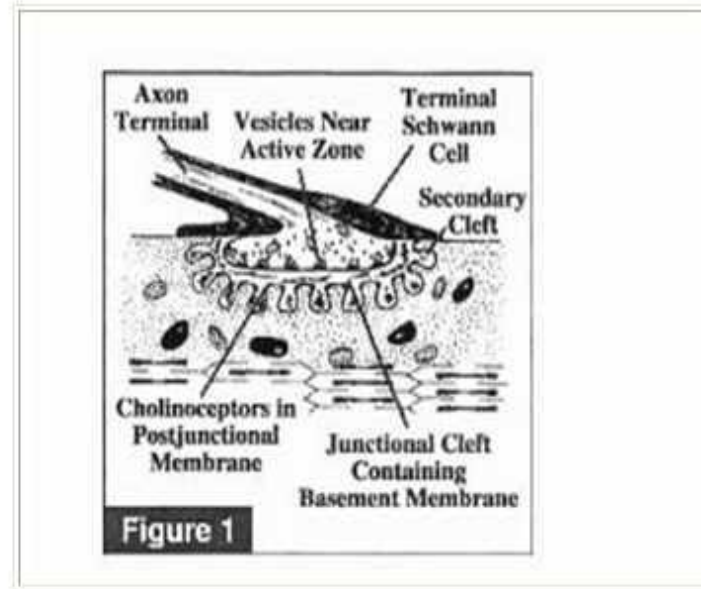
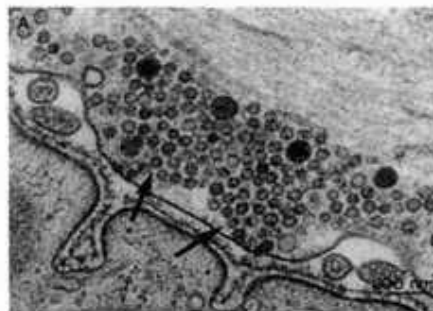
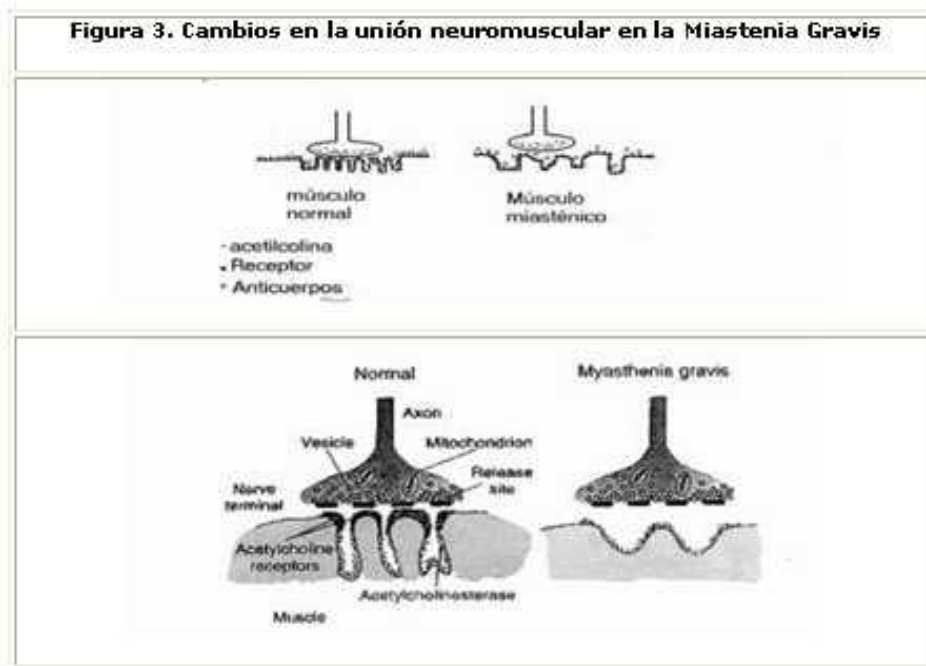


Figura 2-a) Muestra la disposición de la acetilcolina en la hendidura sináptica.



Figura 2- b) Muestra la hendidura sináptica (Fotografía por microscopia electrónica).





La acetilcolina es hidrolizada por la acetilcolinesterasa y se resintetiza a nivel presináptico por la colinacetiltransferasa. La etiopatogenia de la miastenia grave es autoinmune y se encuentran anticuerpos contra los receptores de acetilcolina que circulan en la sangre, así como disminución del número de receptores en las placas motoras.

Simpson (1960), creó la teoría inmunológica basada en las siguientes evidencias: ¹⁰⁻²

Presencia de anomalías térmicas en los miasténicos.

Asociación de MG con enfermedades autoinmunes.

Curso fluctuante de la enfermedad.

Transmisión neonatal de la MG.

Bloqueo de la unión neuromuscular (UNM) por los anticuerpos anti-receptor.

Patric y Lindstrom, 1973, crearon un modelo experimental, Frambrough en 1973 demostró la disminución de los receptores de acetilcolina (ach) en la unión neuromuscular (UNM). Se ignora cuál es el mecanismo desencadenante inicial de todo este proceso de respuestas autoinmunes anómalas. Se cree que en el timo se producen falsos reconocimientos antigénicos de los receptores de acetilcolina por parte de las células miodes, tal vez virus o parte de agentes infecciosos (herpes simple, E. coli, Klebsiella pneumoniae y Proteus vulgaris,) porque tienen cierta similitud antigénica con diferentes porciones del receptor colinérgico, lo que ocasiona el desarrollo policlonal de linfocitos B que sintetizan anticuerpos contra múltiples estructuras de los propios receptores de estas células tímicas. La semejanza antigénica

de éstos con los receptores de acetilcolina de los músculos estriados, provoca su ataque inmunitario.

El defecto principal es una reducción en el número de receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular. Los anticuerpos contra receptores para acetilcolina (ACRA) reducen el número de receptores a través de varios mecanismos:

Bloqueo del receptor.

Destrucción del receptor vía activación del complemento y aceleración de la endocitosis del receptor.

Existe una simplificación histológica de la membrana postsináptica con separación de la distancia entre las membranas pre y postsinápticas.

En la MG la cantidad de acetilcolina liberada por la terminal presináptica es normal. Debido a la reducción en el número de receptores, la amplitud del potencial miniatura de placa está reducido. Normalmente la amplitud de los potenciales de placa es suficiente para desencadenar el potencial de acción. Este exceso de amplitud del potencial de placa motora se ha denominado margen de seguridad y se calcula que es tres veces mayor de lo necesario para llegar al umbral de generación del potencial de acción motor. En algunas uniones neuromusculares el potencial miniatura de placa está reducido a tal punto que no llega al umbral para generar un potencial de acción. Si ello sucede en un número suficiente de uniones neuromusculares, el resultado es la debilidad muscular. Los ACRA se detectan en un 75-85 % de pacientes con MG. Los anticuerpos son heterogéneos y pertenecen a la clase de inmunoglobulinas G.

Historia ¹³⁻⁵

Un breve resumen histórico desde su descripción por Tomas Willis en 1685 será expuesto en los párrafos siguientes, debe apuntarse que trascurrieron más de 2 siglos para la caracterización clínica y la respuesta galvánica del músculo miasténico. No es hasta principios del siglo XX el descubrimiento de la relación timo- miastenia, un notable aporte fue sin lugar a dudas el uso de los anticolinesterásicos por Mary Walker y en la segunda mitad del siglo se incrementa el conocimiento de la unión neuromuscular: relacionándola con la autoinmunidad. En nuestros días la biología molecular abre esperanzadores caminos en la inrnunopatogénesis brindando nuevos e ingeniosos tratamientos.

Resumen Histórico

Tomas Willis (1685) Descripción de la enfermedad.

Wilkis (1877): La llamó debilidad bulbar sin toma medular.

Erb (1878): Parálisis bulbar sin lesión anatómica.

Golflan (1893): Descripción clínica, se le llamó parálisis de Erb - Golflan.

Jolly (1895): Parálisis bulbar seudoparalítica, descubrió la respuesta galvánica, sugirió usar anticolinesterásicos.

Laguer y Weigeri (1901): Relación timo miastenia.

Buzzard (1905): Análisis clínico de la enfermedad. Comentó la asociación con otras enfermedades autoinmunes.

Mary Walter (1934): Usó anticolinesterásicos.

Cosleman y Norris (1949): Describieron anomalías tímicas.

Simpson (1960): Teorizó acerca de mecanismos autoinmunes.

Lindstrom, Lennon y Patrick en 1973 demostraron naturaleza autoinmunes de la MG.

Lindstrom en 1976 demostró presencia de anticuerpos anti-ach.

Clasificación

Existen varias formas clínicas que nos permiten clasificar a la miastenia en formas agudas y crónicas de igual forma en formas pediátricas y del adulto. La miastenia transitoria neonatal ocurre en el 10-15 % de los partos de madres con miastenia gravis común y se debe a anticuerpos contra el AChR producidos por la madre que logran pasar la barrera placentaria. Los recién nacidos presentan síntomas y a veces signos de miastenia. ¹⁶⁻⁸

Es un proceso transitorio que puede ser mínimo o muy grave, amenazar la vida del neonato y durar hasta seis semanas (la mayoría de casos dura entre 7 y 21 días). ¹⁶⁻⁸

Los síntomas principales son dificultades de deglución y respiración. Estas alteraciones se presentan al nacer o pocas horas después. El método diagnóstico más rápido por supuesto, tras conocer que la madre es miasténica es mediante la aplicación de neostigmina, sustancia que mejora los síntomas en unos diez minutos. La miastenia juvenil aunque tiene algunas características clínicas que la distinguen no tiene grandes diferencias con las formas clínicas del adulto. Si el inicio es precoz, hay que descartar las formas transitorias en el período neonatal y los síndromes miasteniformes congénitos en los primeros años de vida. En cuanto a las pruebas complementarias que apoyan el diagnóstico, sólo se encuentran anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (AChR) en un 30-60 % de los casos, y la realización de un estudio electrofisiológico con estimulación repetitiva o un EMG de fibra aislada puede presentar dificultades técnicas en el niño pequeño. Las formas clínicas del adulto están muy bien caracterizadas como se explica en la clasificación de Osserman- Genkis en el párrafo siguiente:

Clasificación de Osserman- Genkis ^{18, 19}

Pediátrico:

1-Neonatal

2- Juvenil

B) Adulto:

Tipo 1 (ocular): Solo participa la musculatura ocular.

Tipo 11 a (generalizada ligera): presenta un comienzo lento, frecuentemente ocular, generalizándose gradualmente a la musculatura esquelética y bulbar, los músculos respiratorios conservados.

Tipo 11 b (generalizada moderada): Se inicia con disfunción ocular frecuente, progresa hacia una intensa toma de la musculatura esquelética y bulbar, músculos respiratorios conservados, mortalidad baja.

Tipo 111 (aguda y fulminante): comienzo rápido por músculos esqueléticos y bulbares con compromiso precoz de músculos respiratorios. Su progresión se completa en 6 meses, índices de timomas elevados, mal manejo terapéutico, crisis miasténicas frecuentes y mortalidad elevada.

Tipo IV (severa tardía): Se desarrolla después de 2 años, comienza como tipo 1 o 11, su progresión es gradual o súbita, alto índice de timomas, mortalidad elevada, poca respuesta terapéutica.

Manifestaciones clínicas

La MG se caracteriza por debilidad y fatiga muscular que afecta a distintos grupos de músculos. La debilidad muscular empeora con la actividad y mejora con el reposo. Los músculos oculares, faciales y bulbares son los más frecuentemente afectados por la enfermedad.²⁰⁻³

Esta predilección por ciertos grupos musculares se ha atribuido a varios factores, uno de los cuales es la diferencia de temperatura entre estos músculos. Los pacientes con MG manifiestan empeoramiento de la debilidad muscular con infecciones intercurrentes, fiebre, agotamiento físico o emocional. La debilidad muscular puede mejorar con el frío y es la base de uno de los métodos de diagnóstico.²⁴⁻⁶

Los músculos principalmente afectados son de la musculatura estriada.²⁷⁻⁹

Músculos extra-oculares: Elevador del párpado, orbicular de los ojos, rectos superior, inferior e interno y oblicuo mayor y menor.

Músculos de la cara, lengua, maxilar inferior, paladar y faringe.

Músculos del cuello, hombros y cintura pelviana.

Músculos del tórax y respiratorios en los casos de gravedad.

Rara vez toma los músculos periféricos manos y pies.

La debilidad del cuello y las extremidades es también común, pero junto con la de los músculos faciales. Casi nunca se afectan las extremidades solas. En ellas, los músculos proximales son más vulnerables, aunque no es rara la adinamia distal y sí la afectación respiratoria selectiva.

En los casos más avanzados todos los músculos están debilitados, incluyendo diafragma, abdominales, intercostales y hasta los esfínteres externos de la vejiga y el recto. La diplopía es un síntoma frecuente y suele observarse sobre todo con determinadas direcciones de la mirada; al comienzo es transitoria, pero de forma común se convierte en permanente. Al examen físico encontramos, la ptosis palpebral, por toma del elevador del párpado superior, es la manifestación más frecuente; a veces unilateral, otras bilaterales, pero siempre más acentuada de un lado. A diferencia de la ptosis por lesión del III par, por lo común no existe o es discreta la contracción compensadora del frontal, sin embargo es característico el signo de Collier (retracción del párpado superior por contracción compensatoria del orbicular de los párpados ipsilateral).²⁵⁻⁹

La disfagia aparece al cabo de un rato de haber comenzado la deglución. Los pacientes se atragantan con facilidad y no es rara la parálisis del velo del paladar, lo que motiva regurgitación nasal de los alimentos. Es característica la debilidad de los maseteros con la consiguiente dificultad para la masticación; esto ocurre tras haber masticado cierto tiempo, lo que obliga a los enfermos a comer con pausas (la dificultad para comer y deglutir suele originar considerable pérdida de peso). La debilidad de estos músculos no permite cerrar bien la boca, que queda entreabierta.²⁹⁻³²

Las alteraciones de la fonación son típicas. Al comienzo de la conversación la voz es normal y se va apagando progresivamente (por debilidad de las cuerdas vocales y músculos laríngeos fonatorios) y no es infrecuente que adquiera un timbre nasal (por parálisis asociada del velo del paladar). Cuando se interesan los músculos cervicales, se produce caída de la cabeza hacia adelante, por lo que el paciente debe mantenerla con la mano.

El trastorno miasténico en los músculos faciales determina la desaparición de los pliegues habituales de la cara y la mímica resulta pobre; al enfermo le es difícil silbar, sonreír y fruncir los labios.

Principales manifestaciones clínicas

- 1- Diplopía: puede incrementarse gradualmente o aparecer súbitamente, es casi siempre la primera manifestación clínica.
- 2- Ptosis unilateral: aparece cuando desaparece la diplopía, habitualmente se compensa con la contracción del temporal; el paciente puede ocluir fuertemente los párpados.
- 3- Debilidad progresiva de los músculos masticatorios: esto aumenta clásicamente con las comidas.
- 4- Debilidad de los músculos faciales y de la lengua: esto agrega mayor dificultad para comer. No puede realizar movimientos repetidos de la lengua.

5- Debilidad de la musculatura bulbar: la disfagia de esfuerzo y la debilidad del paladar producen regurgitación nasal de líquidos y comidas. Debilidad facial provoca los labios abiertos y el maxilar caído configura la facie miasténica. Disfonía de esfuerzo.

6- Debilidad de los músculos del cuello: es casi siempre tardía, afecta a los extensores, aparece en los casos severos y el paciente apoya su maxilar inferior y cabeza con la mano.

7-Debilidad de la musculatura de los hombros: se evidencia cuando se obliga al paciente a levantar sus brazos por encima de los hombros. Otros síntomas son dificultad para peinarse, pintarse los labios, tender y sostener los brazos por encima de los hombros.

8-La debilidad en la cintura pélvica expresa: dificultad para subir las escaleras. Caídas frecuentes o marchas anadiantes por debilidad glútea.

9-Músculos respiratorios: puede ir desde la disnea de esfuerzo hasta la insuficiencia aguda en los casos graves. Debe sospecharse MG ante los siguientes elementos: paresia de músculos oculares sin toma pupilar, variable en el tiempo. Sintomatología bulbar de reciente aparición. Debilidad de las extremidades sin arreflexia ni amiotrofia. Fatigabilidad ante el esfuerzo de un grupo muscular específico. Insuficiencia respiratoria sin explicación clara.

En el examen físico debe incluirse las siguientes maniobras:

Mirar al techo durante 1 o 2 min (se observa la caída del párpado). Aparición de diplopía durante la lectura.

Fatigabilidad de los músculos temporales y maseteros durante la masticación. Contar en voz alta (a medida que habla, la voz se apaga). Aparición de voz débil y nasal durante la conversación. Debilidad de los músculos de los brazos al mantenerlos horizontales en abducción durante 1 min. Debilidad de la musculatura proximal de los miembros inferiores al subir escalones o realizar cuclillas. El resto del examen físico debe ser normal, no existen trastornos de los reflejos osteotendinosos (puede haber fatigabilidad), no trastornos sensitivos (se ha reportado anosmia), no Babinski. El timo de un enfermo miasténico es histológica e inmunológicamente anormal.⁴⁵⁻⁷ De tal forma, entre el 60 y el 80 % tienen una hiperplasia folicular y un 10 % un timoma, sin embargo, a nivel inmunológico se detecta una activación de células B mediante la presencia aumentada de centros germinales; además, estos linfocitos B están activados como lo demuestra el hecho de que expresan marcadores celulares de superficie, como los receptores de interleucina-2 (IL-2) y ferritina.

En resumen, el hecho de que el timo tenga linfocitos T y B activados junto con una fuente local de antígenos, hace muy posible su papel en la innunopatogenia de la MG. Existen ciertas particularidades en pacientes con timomas y sin ellos como se comenta. Miastenia Gravis con Timoma.²⁶⁻⁸

- 1- No tiene relación con el sexo ni con el antígeno HLA.
- 2- Título de anticuerpos anti-receptores de ACH, es elevado.
- 3- Presencia de anticuerpos anti-músculo estriado, presentes en el 84 % de los casos.
- 4- Otros anticuerpos órgano-específicos, - bajo (anticardiolipina, anti-células parietales): etc.

Miastenia Gravis sin Timoma. ²⁶⁻⁸

Predomina en mujeres menores de 40 años

- 1- HLA A1, B8 y DRW3.
- 2- Título de anticuerpos anti-receptores de ACH con valores intermedios.
- 3- Anticuerpos anti-músculo estriados menos del 5 %.
- 4- Anticuerpos anti-órgano específico títulos elevados.

Predomina en varones mayores de 40 años.

- 1 - HLA: A3, B7, y10 DRW2.
- 2- Título de anticuerpos contra receptor ACH - muy bajo.
- 3- Anticuerpos anti-músculo estriado 47 %
- 4- Otros anticuerpos órgano-específico - elevados.

DIAGNÓSTICO

Prueba farmacológica ²⁹⁻³¹

La primera prueba diagnóstica se realiza generalmente con el cloruro de edrofonio (prueba de Tensilón) endovenoso. La dosis inicial es de 1 mg, seguida de 2, 3 y 5 mg en intervalos de tres a cinco minutos. Se aconseja realizar la prueba en condiciones de doble ciego con la administración de una solución fisiológica como placebo. Se debe disponer de una jeringa con atropina para controlar los síntomas gastrointestinales o, en casos raros, de bradicardia e hipotensión. La prueba de Tensilón debe realizarse con mucho cuidado en pacientes con asma o arritmias cardíacas. Esta prueba es de gran utilidad en pacientes con ptosis o debilidad de los músculos extraoculares y tiene una sensibilidad del 80-95 % en pacientes con miastenia gravis ocular (MGO). Se han descrito pruebas falsas positivas en pacientes con enfermedad de neurona motora, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, tumores de la hipófisis y neuropatías oculares diabéticas. Un 20 % de los pacientes con MGO tiene una prueba falsa negativa.

Pruebas electrofisiológicas

Test de estimulación repetitiva. ³²⁻⁴

La anomalía electro-diagnóstica característica es una reducción progresiva de la amplitud de los potenciales de acción musculares por estimulación nerviosa repetitiva a

baja frecuencia (3 a 5 Hz). Se considera positiva la prueba si la amplitud del quinto potencial es un 10 % menor que el primero. (Reacción miasténica de Jolly). En la miastenia gravis generalizada, la respuesta disminuida se demuestra en cerca de un 90 % de los casos, si al menos se exploran 3 sistemas músculo - nervio. En pacientes con miastenia ocular pura, la sensibilidad de la prueba es menor de un 50 %. En estudios con microelectrodos en los músculos intercostales, la amplitud de los potenciales de acción de la placa motora terminal está reducida en un 20 % de lo normal.

Electromiografía de fibra única. Normalmente, dentro de una misma unidad motora existe una ligera "desfase" entre el momento de aparición del potencial de acción de una fibra muscular y el de la fibra contigua, debido a la leve variación de la longitud del axón que llega a una y a otra (a este fenómeno se le llama jitter). Con un electrodo especial pueden obtenerse estos dos potenciales. Cuando existe la enfermedad, la aparición del segundo potencial se retrasa (valor normal de 50 ms) o incluso a veces no aparece (fenómeno denominado blocking). Aunque no es patognomónico, sí es muy sugestivo. Es una prueba muy sensible con un índice de positividad de un 95 %, aún en músculos clínicamente no afectados y no se normaliza con el tratamiento.^{35, 36}

Reflejo estapedial: consiste en aplicar un estímulo sobre la membrana timpánica durante 10s a frecuencias entre 50 y 1 000 Hz, con lo cual aumenta la tensión del músculo del estribo. En las personas normales se mantiene una respuesta constante, pero en los miasténicos se agota la respuesta y mejora tras la administración de Tensilón.

Electromiografía estándar: usualmente es normal, pero de manera ocasional muestra un patrón miopático y casi nunca deja ver signos de denervación, a menos que otra condición esté superpuesta. De forma similar, la velocidad de conducción nerviosa es normal.

Dosificación de anticuerpos³⁵⁻⁷

a) Anticuerpos antirreceptores de acetilcolina: su producción constituye una condición fisiopatológica básica de la enfermedad. Se encuentran en el 90 % de los casos del grupo 11 y en el 70 % de los del grupo 1. La seronegatividad no excluye el diagnóstico. En un mismo paciente suelen existir varios tipos de anticuerpos dirigidos contra diferentes porciones del receptor. Su título no guarda relación con la gravedad de la enfermedad y a veces persisten en personas que hacen remisión clínica.

b) Anticuerpos antimúsculo estriado: se hallan en un 30 % de los enfermos; se observan en un 90 % de los pacientes con timomas. Son los responsables de la necrosis tumoral.

c) Anticuerpos anticanales del calcio: se encuentran en ocasiones asociados a anticuerpos antirreceptores de acetilcolina en pacientes con el síndrome de Eaton - Lambert.

Otras alteraciones serológicas encontradas con una frecuencia variable, son la presencia de anticuerpos antinucleares, antitiroideos, anticélula parietal gástrica y factor reumatoideo. Existen evidencias clínicas o de laboratorio de hipertiroidismo en algún momento de la enfermedad en un 5% de los pacientes.

La radiografía de tórax, el neumomediastirto, la TA C y la RMN del mediastino, pueden revelar la existencia de timomas o un timo prominente, especialmente en los enfermos mayores de 50 años.

Criterios diagnósticos.

Es esencialmente clínico con auxilio de:

1- Test de Tensilón: Útil en el diagnóstico diferencial de las crisis miasténicas y las colinérgicas.

2- Tipaje de HLA: HLA - B8 - mujeres jóvenes con hiperplasia HLA - A2 - varones > 40 años con timoma

3- Estudios neurofisiológicos.

a) Test de Jolly (por lo menos en tres músculos, dos extremidades inferiores y uno facial).

b) Test de curare: provoca las crisis miasténicas, hoy en desuso.

c) EMG de fibras únicas: útil para el diagnóstico precoz cuando los anteriores son normales.

d) Estudio in vitro de una placa motora con microelectrodos solamente en sitios de referencia, a nivel experimental.

4- Test para determinar anticuerpos anti - ACH. Son + en el 24 % de la MG en remisión. + 50 % MG ocular,+ 80 % MG generalizada ligera,+ 100 % MG generalizada intensa y aguda.

5- Test de anticuerpos órganos específicos y anti - músculo estriado: para demostrar el origen inmune de la enfermedad y caracterizar los casos.

6- Neumomediastino y tomografía lineal del tórax: para demostrar hiperplasias y timomas o diferenciar otras causas mediastínicas.

7- TAC de mediastino con neumomediastino: es la técnica de elección ante una masa mediastínicas y ante la sospecha de hiperplasia tímica o timomas.

8- Estudio histológico del timo: es donde se demuestra un timo atrófico, hiperplasia tímica o timoma.

Dadas las dificultades diagnósticas de la MG, se hizo necesaria la unificación de los criterios diagnósticos con vistas a la realización de la timectomía, se les ofrece un

resumen de los criterios diagnósticos utilizados por el Grupo Provincial de Miastenia Gravis.

Criterios diagnósticos (Grupo Provincial Miastenia Gravis)

1 .Criterios mayores

- a) Cuadro debilidad muscular miasténica que afecta musculatura extraocular, de la deglución, fonación, cuello, cintura escapular y/o Pelviana.
- b) Test tensilón positivo.
- c) Test miastenia positivo.
- d) Presencia de anticuerpos anti-Ach.

2-Criterios menores

- a) Presencia anormalidad tímica (histológica y/o tomográfica).
- b) Presencia de enfermedad auto inmune.
- c) Auto anticuerpos circulantes órgano-específicos
- d) Mejoramiento de la debilidad muscular con anticolinesterásicos y/o esteroides y/o plasmaféresis
- e) Test de tensilón dudoso.
- f) Test de miastenia dudoso.

I- Miastenia definida: 2 criterios mayores y 1 menor.

II- Miastenia probable: 1 criterio mayor y 2 menores.

III- Miastenia posible: 1 criterio mayor y 10 2 menores.

IV- Sospecha miastenia: 1 criterio mayor y 1 menor.

Crisis colinérgica ^{37, 38}

La crisis colinérgica (rara) consiste en un aumento de la debilidad producida por la administración de una dosis excesiva de un anticolinesterásico. Se acompaña de cólicos abdominales, diarreas, lagrimeo, salivación, secreciones bronquiales excesivas: bradicardia, hipotensión, miosis, calambres musculares y fasciculaciones. A menudo es difícil su diferenciación con una crisis miasténica. En este caso puede ser útil la prueba del Tensilón: con un exceso de anticolinesterásico no se producirá mejoría ninguna, en realidad el estado del paciente a veces empeora. Cuando la diferenciación de la crisis no está clara o es producida por una dosis excesiva de anticolinesterásicos, está indicada la suspensión de estos medicamentos y un enérgico apoyo respiratorio. Se suele administrar atropina con el fin de amortiguar algunos efectos colaterales de tipo muscarínico.

Crisis Miasténicas ^{37, 38}

El desarrollo en forma más o menos brusca e intensa de síntomas de miastenia grave, resistente al tratamiento, se denomina crisis miasténica. Ocurre con más frecuencia en pacientes formas clínicas graves y con síntomas bulbares precoces (disartria, disfagia y debilidad documentada de los músculos respiratorios). Es la forma de debut en 8 % de

los enfermos. Su aparición está condicionada tanto por factores endógenos como exógenos; de ellos, los más importantes son: infecciones (sobre todo respiratorias), stress, ejercicio, embarazo, parto, fármacos, exposición prolongada al calor, operaciones (incluyendo la timectomía) y rara vez por abandono del tratamiento, irregularidad o dosis insuficiente de éste (menos de un 5 %). Es muy importante la distinción entre las crisis miasténicas y colinérgicas, se presentan de forma resumida sus principales manifestaciones clínicas.

Crisis Miasténicas.

Síntomas

Ptosis, diplopía, disnea-apnea moderadas. Disartria, anartria, afonía. Disfagia, facie miasténica. Ansiedad, agitación psicomotora. Apatía. Sopor, hipoxia, convulsiones. Causas: infecciones, cirugías, anestesia aumento de esteroides y cambios emocionales.

Crisis Colinérgicas.

Síntomas muscarínicos: sudoración, lagrimeo, salivación, náuseas, vómito, miosis, visión borrosa secreciones bronquiales, polipnea disnea, diarreas cólicos, opresión esternal.

Síntomas nicotínicos: fatigas, fasciculaciones, trismo, calambres, disartria, disfagia, facie miopática, irritabilidad, vértigos, ansiedad, sopor + coma

Causas: es por un aumento de anticolinesterásicos.

Tratamiento de las crisis miasténicas y colinérgicas.

1 - Ingreso en sala de UCI.

2- Realizar test de Tensilón para determinar origen de las crisis.

3- Suprimir tratamiento anticolinesterásico.

4- Mantener ventilación: volumen total 4-5 ml / kg. Capacidad vital 15ml/ kg.

5- Tratamiento oportuno de las causas de las crisis.

a) Infecciones.

b) Otras enfermedades sistémicas.

6- Realizar plasmaféresis como tratamiento de emergencia.

7- Administrar esteroides a dosis elevadas si no existen contraindicaciones.

8- No usar los medicamentos que interfieren la transmisión en la placa mioneural.

Medicamentos que pueden inducir cambios en la UNM. ³⁹⁻⁴²

1- Anestésicos: lidocaína, procaína, agentes bloqueadores neuromusculares.

2- Relajantes musculares: curarizantes, despolarizantes, benzodiazepinas, baclofeno.

3-Antipalúdicos: quinina, cloroquina.

4-Antibióticos: amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, estreptomina, tobramicina: aritromicina, penicilina, sulfamidas, tetraciclinas, lincomicina, clindamicina y polimicina B.

5- Fármacos cardiovasculares: quinidina, procainamida, gangliopléjicos, b bloqueadores, (oxprenolol, propranolol, practolol, timolol), reserpina

6- Anticonvulsivantes: trimetadona.

7- Analgésicos: opiáceos, dipirona magnésica.

8- Antirreumáticos: D-penicilamina, colchicina.

9- Hormonas: tiroides, oxitocina

10- Otros: verapamilo, quinidina, corticoides, cloroquinas, d-penicilamina, agentes yodados para contrastes radiológicos, cloropromazina, litio, tiroides, estrógenos, progesterona y morfina. Psicótropos: tranquilizantes, ansiolíticos, antidepresivos, neurolépticos., Anti colinérgicos, Antihistamínicos

Diagnóstico diferencial

Al inicio los síntomas se pueden confundir con diversos cuadros clínicos y debe diferenciarse los pacientes que tienen principalmente debilidad muscular como es en el SFC (Síndrome Fatiga Crónica) o en aquellos pacientes asténicos por diversas causas médicas que constituyen el grupo más voluminoso en una clínica de miastenia gravis. Una vez evaluados con debilidad de tipo miasténica debe entonces diferenciarse de los Síndromes miasténicos congénitos, Síndromes miasténicos inducidos por drogas, Síndromes miasténicos Eaton-Lambert, Síndromes miasténicos diversos: miopatía benigna de Walton, enfermedad nutricional de Japón. Tal vez resulte aún difícil el diagnóstico diferencial con las enfermedades que ocasionan un síndrome de Oftalmoplejía externa extrínseca tales como DM (Distrofia miotónica), miopatías congénitas, atrofas musculares espinales, parálisis supranuclear progresiva entre otras. De igual importancia resultan los cuadros neurológicos que ocasionan debilidad generalizada y toma ocular tales como, Esclerosis lateral amiotrófica, Gliomas del tronco cerebral, Trombosis de la arteria basilar, Trombosis del seno cavernoso, Esclerosis Múltiple, Dermato-polimiositis, Neuropatías periféricas y craneales y Enfermedad tiroidea. Cuadro 1

Cuadro 1

1- Pacientes con fatiga muscular
- SFC (Síndrome Fatiga Crónica)
-Astenia
2- Pacientes con debilidad miasténica:
a) Síndromes miasténicos congénitos.
b) Síndromes miasténicos por drogas.
c) Síndromes miasténicos Eaton-Lambert.
d) Síndromes miasténicos diversos: miopatía benigna de Walton, enfermedad nutricional de Japón.
3- Oftalmoplejía externa extrínseca:
DM (Distrofia Miotónica), miopatías congénitas, atrofas musculares espinales:
Parálisis supranuclear progresiva
4- Otras enfermedades neurológicas con predominio de la debilidad y toma ocular:
Esclerosis lateral amiotrófica
Gliomas del tronco cerebral
Trombosis de la arteria basilar
Trombosis del seno cavernoso
Esclerosis Múltiple.
Dermato-polimiositis.
Neuropatías periféricas y craneales.
Enfermedad tiroidea.

Principios básicos del tratamiento del paciente Miasténico.

1-Anticolinesterásicos ⁴⁰⁻²

Se acepta de manera general que el tratamiento con anticolinesterásicos debe iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico. Constituye la base del tratamiento sintomático. Al aumentar la disponibilidad de acetilcolina, se favorece la transmisión neuromuscular. Los más utilizados son: prostigmina (Neostigmina), piridostigmina (Mestinón) y ambemonium (Mytelase). El tratamiento con piridostigmina se inicia usualmente con una tableta (60 mg) cada 8h. En dependencia de la respuesta clínica, la dosis se aumenta (primero disminuyendo el intervalo entre las dosis y luego incrementando la cantidad que se va a administrar por toma), pero no deben esperarse ya mejorías cuando haya que usar dosis superiores a 120 mg cada 2 h.

Ventajas:

- 1 - Produce mejoría sintomática en la mayoría de los pacientes
- 2- Familiaridad del especialista

Desventajas:

- 1 -Produce mejoría temporal.
- 2-Requiere supervisión estricta de la dosis
- 3-Efectos indeseables frecuentes
- 4-Terapia aditiva en la mayoría de los pacientes

II- Córticoesteroides ⁴⁰⁻²

Los corticosteroides tienen efecto beneficioso entre 70 y 100 % de los casos; la mejoría comienza en dos a cuatro semanas y es máxima entre los 6 meses y 1 año. Su asociación con los anticolinesterásicos permite la disminución e incluso la supresión de la dosis de estos últimos. No existen criterios uniformes sobre la duración del tratamiento. Se inicia una reducción paulatina de la dosis una vez que se alcanza una mejoría estable, para intentar suprimirlo al cabo de 18 a 24 meses, aunque en ocasiones esto no es posible y es necesario continuar con dosis bajas de mantenimiento por un tiempo más prolongado o indefinidamente.

Están particularmente indicados en:

1. Pacientes con timomas en su preparación quirúrgica.
2. Cuando la respuesta a los anticolinesterásicos no es buena.
3. Cuando se retrasan los efectos beneficiosos de la timectomía.
4. Cuando no se obtienen beneficios con otros tratamientos.

Ventajas:

- 1- Produce rápida mejoría en la mayoría de los pacientes.
- 2- Produce marcada mejoría en el 90 % de los pacientes a altas dosis
- 3- Esquema simple de tratamiento.
- 4- Reduce la morbi-mortalidad por timectomía.

Desventajas:

- 1 - Reacción adversa de los esteroides.
- 2- Aumenta la debilidad al inicio del tratamiento.
- 3 - Requiere de administración crónica para mejor beneficio.

Mejor role:

- 1 -Terapéutica inicial definitiva.
- 2- Permite realizar con seguridad la timectomía.
- 3- Produce mejoría en los pacientes en los cuales han fracasados otras variantes terapéuticas.

III-Drogas inmunosupresoras ^{41, 42}

De los inmunosupresores, el más utilizado es la azatioprina en dosis de 2 a 3 mg/kg de peso/día; la mejoría tarda semanas en aparecer. Están indicados:

1. En los casos severos que no responden a otros tratamientos.
2. En los que precisan altas dosis de mantenimiento de esteroides.

3. Cuando están contraindicados los esteroides.
4. Al finalizar un ciclo de plasmaféresis (para evitar fenómenos de rebote).

Ventajas:

Puede producir mejorías significativas en muchos pacientes.

Desventajas:

- 1- Largo período de uso antes de la mejoría.
- 2- Efectos indeseables.

Mayor role:

Como terapia inicial definitiva en pacientes con comienzo tardío de la MG ó cuando están contraindicado los esteroides.

Como tratamiento definitivo en pacientes que no responden a la timectomía o los esteroides.

En combinación con esteroides o con los anticolinérgicos.

IV Inmunoglobulinas ^{43, 44}

La gammaglobulina se emplea a razón de 400 mg/kg de peso/día durante 5 días; se observa mejoría entre el tercer y el quinto días, que persiste durante 1 a 3 meses. Su mecanismo de acción es desconocido. Está indicada en:

1. Fase aguda grave o crisis miasténica.
2. Pacientes refractarios a otros tratamientos.
3. Para inducir mejorías rápidas preoperatorio.
4. En la agravación por cualquier causa.

Tiene como inconveniente su alto costo. Los efectos adversos incluyen: escalofrío, fiebre y cefalea. Puede aparecer insuficiencia renal en pacientes con daño renal previo y en aquellos con déficit de inrnunoglobulina A a veces se produce una reacción anafiláctica y también la trasmisión de la hepatitis B.

V- Plasmaféresis ^{45, 46}

La plasmaféresis produce mejorías rápidas y espectaculares que duran desde tres a cuatro semanas hasta varios meses e incluso años. Su mecanismo de acción no es del todo conocido, ya que aunque se creía inicialmente que eliminaba los anticuerpos, se demostró que el título de éstos podía ascender tras el tratamiento a valores similares a los previos, sin que reaparezcan las manifestaciones clínicas. Tiene iguales indicaciones que la gammaglobulina y, además, el tratamiento de la miastenia neonatal severa. Se recomienda realizar varias sesiones hasta recambiar un volumen plasmático de unos 10 a 12 L.

Ventajas:

- 1- Produce rápida mejoría en la mayoría de los pacientes.
- 2- No efectos adversos crónicos.

Desventajas:

1 - Cara

2- Requiere tratamiento concomitante con esteroides, inmunosupresores o timectomía

Mayor role:

1 - Terapia aditiva en pacientes:

a) No responden a otros tratamientos.

b) Produce rápida mejoría en las crisis miasténicas, o antes de la timectomía.

VI-Timectomía. ⁴⁷⁻⁹ >

La timectomía tratorácica con exploración del mediastino anterior, constituye en la actualidad el eje central del tratamiento. Se sustenta su uso en la eliminación del principal mecanismo inmunológico anómalo inductor de la enfermedad. Está indicada en todos los pacientes desde la pubertad hasta los 60 años y se debe realizar lo más precozmente posible (con preferencia en los dos primeros años). La respuesta beneficiosa varía tanto en el tiempo (aparece entre el primero y el quinto año posterior a su realización) como en el grado. Esto dependerá de la severidad clínica (mejor pronóstico cuanto mejor sea la situación clínica), duración de la enfermedad (mejor pronóstico si es precoz), edad y sexo (mejor respuesta en mujeres jóvenes) e histología del timo (en los casos de timoma la respuesta suele ser más pobre). Antes de la timectomía, el enfermo debe estar lo más compensado posible y, de ser factible, asintomático. Los anticolinesterásicos, si se estaban utilizando, se suspenderán en las 12 a 24h previas y se reiniciarán 24 a 48h después (para evitar los efectos muscarínicos secundarios e impedir una potenciación colinérgica). Después se disminuirá la dosis de manera controlada a la mínima necesaria para mantener al paciente sin síntomas. Este proceder es el que conduce a un mayor número de mejorías y remisiones de la enfermedad.

Ventajas:

1-Puede producir mejoría significativa durante largo tiempo en la mayoría de los pacientes

2- No tiene efectos adversos crónicos conocidos.

3 -Útil para extraer timomas.

Desventajas:

1 -Morbi-mortalidad operatoria.

2- Frecuentes recaídas antes de la mejoría.

3- Remisión total es rara.

Mejor Role:

Beneficia a todos los pacientes con expectativas de vida mayor de 10 años.

Al realizar la timectomía en nuestro grupo utilizamos la clasificación de Simpson modificada, instrumento útil para la evaluación de la intensidad de la enfermedad

postoperatoria así como el grado de beneficio obtenido al realizar la timectomía.

Cuadro 2

Cuadro 2

Clasificación postoperatoria de Simpson ¹⁴
Tipo A: Remisión completa, paciente asintomático sin medicación.
Tipo B: Remisión farmacológica: paciente asintomático con medicación mínima.
Tipo C: Remisión parcial de los síntomas con tratamiento.
Tipo D: No hay cambios importantes de los síntomas y mantienen tratamiento con dosis similar al preoperatorio.
Tipo E: Se agravan los síntomas y es necesario el aumento de las dosis, o del número de hospitalizados.

CONCLUSIONES

La MG es una enfermedad autoinmune, frecuente y controlable.

Muchos de sus síntomas y signos pueden confundirse con varias afecciones neurológicas, por lo que su diagnóstico precoz es de suma importancia para la realización de la timectomía en el más breve plazo, sobre todo en aquellos pacientes menores de 60 años y con expectativa de vida superior a los 10 años.

En ausencia de un marcador biológico más específico para el diagnóstico, se recomienda la utilización de los criterios clínicos mencionados, aunque es de esperar en los próximos años una verdadera revolución en la comprensión de la fisiología de la unión neuromuscular y del síndrome miasténico en particular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drachman DB. Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. In Braunwald E, Hauser S, Fauci A, Longo D, Kasper D, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2515-20.
2. Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. Neurol Clin N Am 1994; 12: 231-42.

3. Engel AG. Acquired Autoimmune Myasthenia Gravis En: Engel AG, Banker BQ, Myology Basic and clinical, New York: Mc Graw Hill, 1986; 1925-1954.
4. Phillips LH, Torner JC, Anderson MS, Cox GM. The epidemiology of myasthenia gravis in central and Western Virginia. *Neurology* 1992; 42: 1888-93.
5. Poulas K, Tsibri E, Kokla A, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M, et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 352-6.
6. Sánchez JL, Uribe CS, Franco A, Jiménez ME, Arcos Burgos LG, Palacios AC. Prevalencia de la Miastenia Gravis en Antioquia, Colombia. *Rev Neurología* 2002; 34 (11):1010-1012.
7. Robertson NP, Deans J, Compston DA. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridge shire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 492-6.
8. Cisneros AD, Luis RS, León R, Carrera PL. Algunos aspectos epidemiológicos de la miastenia gravis en Cuba. *Rev Neurol* 1996; 24: 435-9.
9. Holtsema H, Mourik J, Rico RE, Falconi JR, Kuks JB, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis on the Dutch antilles: an epidemiological study. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102: 195-8.
10. Simpson SA. Myasthenia Gravis-clinical aspects. In aspects of neurology. 1964. 2a(Edit cuming. J and Kremer. M oxford, blackwell.
11. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptors. *Science* 1973; 180: 871-2.
12. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Neurology* 1976; 26: 1054-9.
13. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: Report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 1939; 1 (10): 544-59.
14. Lennon VA, Lindstrom JM, Seybold ME. Experimental autoimmune myasthenia gravis: Cellular and humoral immune responses. *Ann NY Acad Sci* 1976; 274: 283-99.
15. Engel WK, Trotter ML, McFarlin DE, McIntosh CL. Thymic epithelial cell contains acetylcholine receptor. *Lmcet* 1977; 1 : 1 3 10- 1.
16. Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 562-7.
17. Anlar B. Juvenile myasthenia: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 161-9.
18. Osseman KE: Myasthenia Gravis. Gmne and Stratton, New York 1958; 78-79, 8647.

19. Sanders DB, Hornand JF. Myasthenia Gravis. In Bradley WG, Daroff B, Fenichel GM, Mansden CD. Neurologic in clinic practice. 1991; 1819-1841.
20. Werner P, Kiechl S, Loscher S. Distal myasthenia gravis: frequency and clinical course in a large prospective series. *Acta Neurol Scand* 2003; 108:209-210.
21. Thanvi BR, Lo TC. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 2004; 80 (950): 690-700.
22. Qureshi AI, Choudhry MA, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM, Ulatowski JA, Krendel DA, Leshner RT. Respiratory failure as a first presentation of myasthenia gravis. *Med Sci Monit* 2004; 10(12): 9.
23. Vincent A, Rothwell P. Myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2004; 37 (4): 3 17-9.
24. Kothari MJ. Myasthenia gravis. *J Arn Osteopath Assoc* 2004; 104 (9): 377-84.
25. Elrod RD, Weinberg DA. Ocular myasthenia gravis. *Ophthalmol Clin North Am* 2004; 17(3): 275-309.
26. Kondo K, Monden Y. Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1089 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2005; 79 (1): 219-24.
27. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(21): 7270-5.
28. Moran CA, Suster S. Ancient sclerosing thymomas: a clinicopathologic study of 10 cases. *Am J Clin Pathol* 2004; 121 (6): 867-71.
29. Engstrom JW. Myasthenia gravis: diagnostic mimics. *Semin Neurol* 2004; 24 (2): 141-7.
30. Hughes BW, Moro_De_Casillas ML, Kaminski HJ. Pathophysiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24 (1): 21-30.
31. Meriggioli MN, Sanders DB. Myasthenia gravis: diagnosis. *Semin Neurol* 2004; 24 (1): 31-9.
32. Chauplannaz G, Vial C. Electrodiagnostic assessment of neuromuscular junction disorders. *Rev Med Liege* 2004; 59 (1): 184-9.
33. Cui LY, Guan YZ, Wang H, Tang XF. Single fiber electromyography in the diagnosis of ocular myasthenia gravis: report of 90 cases. *Chin Med J* 2004; 117(6): 848-51.
34. Costa J, Evangelista T, Conceicao L, de Carvalho M. Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis relative sensitivity of different muscles. *Clin Neurophysiol* 2004; 115 (12): 2776-82.
35. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(21): 7270-5.
36. Pourmand R. Autoantibody testing. *Neuro Clin* 2004; 22 (3): 703- 17.
37. Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol* 2004; 24(1): 75-81.

38. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand* 2005; 11(2): 134-41.
39. Dillon FX. Anesthesia issues in the perioperative management of myasthenia gravis. *Semin Neuro*. 2004; 24(1): 83-94.
40. Bragdon AC. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2004; 63(6): 1138-9.
41. Juel VC, Massey JM. Autoimmune Myasthenia Gravis: Recommendations for Treatment and Immunologic Modulation. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7(1): 3- 14.
42. Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, Fukutake T, Satomura Y, Arimura K, Osame M, Hattori T. The Study Group for Myasthenia Gravis in Japan. *J Neurol Sci* 2004; 224 (1-2): 43-7.
43. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004; 29(19): 2367-75.
44. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Phan Ther* 2004; 102 (3): 177-93.
45. Ong EY, Kwon SW, Kim DS, Kim DW, Kim DW, et al. Current status of therapeutic plasma exchange in Korea. *Ther Apher Dial* 2004; 8(2): 97-101.
46. Carandina-Maffeis R, Nucci A, Marques JF Jr, Roveri EG, Pfeilsticker BH, et al. Plasmapheresis in the treatment of myasthenia gravis: retrospective study of 26 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(2B): 391.
47. Ríos Zambudio A, Torres Lanzas J, Galindo Fernandez PJ, Roca Calvo MJ, Alonso Romero JL. Primary non-lymphoid thymic neoplasms. A study of 58 cases. *Med Clin (Barc)* 2004; 122(17): 664-7.
48. Jaretzki A, Steinglass KM, Sonett JR. Thymectomy in the management of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24 (1): 49-62.
49. Soleimani A, Moayyeri A, Akhondzadeh S, Sadatsafavi M, Shalmani HT, Soltanzadeh A. Frequency of myasthenic crisis in relation to thymectomy in generalized myasthenia gravis: a 17-year experience. *BMC Neurol* 2004;4 (1): 13.

Recibido: 2 de marzo de 2005.

Aprobado: 10 de febrero de 2006.

Dr. Orestes Herrera Lorenzo. Especialista de II Grado en Neurología y Terapia Intensiva. Profesor Asistente. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba. oherrera@finlay.cmw.sld.cu