



Centro de recursos para la MG seronegativa

Es posible que tenga preguntas sobre qué es la miastenia grave (MG) seronegativa, cómo se diagnostica y en qué se diferencia el tratamiento de la MG positiva para anticuerpos. Este centro de recursos es una descripción general útil y de alto nivel para pacientes y cuidadores, y proporciona recursos de diagnóstico y tratamiento para proveedores de atención médica. La sección de referencias ofrece información detallada de fuentes académicas sobre los temas tratados en el Centro de Recursos para la MG Seronegativa. Seguiremos añadiendo recursos, artículos, información e historias de pacientes para brindarle un sólido conjunto de materiales. (Gracias a los colaboradores Cheri Heitman-Higgason, Zachary McCallum y Leslie Edwards por su trabajo en este recurso).

¿Qué es la miastenia grave seronegativa?

La mayoría de las personas diagnosticadas de miastenia grave (MG) tienen anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR) o contra el receptor tirosina quinasa específico del músculo (MuSK) en la sangre. Si su sangre no contiene estos anticuerpos, puede padecer MG si cumple determinados criterios diagnósticos. Es lo que se denomina miastenia grave seronegativa (MGSN). Se cree que aproximadamente el 10% de los pacientes con MG pueden ser seronegativos. La cifra real podría ser mayor, ya que muchos pacientes con MG seronegativa pueden no estar diagnosticados.

En los pacientes en los que no se detectan anticuerpos, el diagnóstico se basa en la presentación clínica, que incluye una revisión exhaustiva de la historia clínica y un examen realizado por un médico cualificado, los hallazgos electrodiagnósticos (que también pueden ser negativos en algunos casos) y la respuesta a los tratamientos típicos de la MG, como los inhibidores de la colinesterasa. La MG seronegativa no se conoce bien, pero se está investigando y desarrollando mejores tratamientos para esta enfermedad "rara de las raras".

¿Qué causa la miastenia grave seronegativa?

La miastenia grave está causada por autoanticuerpos formados por el sistema inmunitario que atacan los receptores entre nervios y músculos. Como consecuencia, llegan menos señales nerviosas a los músculos, lo que provoca debilidad muscular.

El proceso no es diferente en la MG seronegativa. En la SNMG, sin embargo, los anticuerpos no son detectables con las pruebas actualmente disponibles, o existen diferentes anticuerpos presentes que aún no han sido descubiertos.

Los principales anticuerpos que se analizan actualmente son AChR y MuSK. El anticuerpo más reciente que se ha descubierto como causante de la MG es el LRP4, que ahora también puede detectarse con un simple análisis de sangre. Además, cada vez se comercializa más un tipo de análisis de sangre más sensible denominado ensayo celular. Esta nueva prueba puede detectar anticuerpos AChR en pacientes que antes se consideraban seronegativos. En un estudio de 2022 publicado en la revista *Journal of Neuroimmunology*, el 18,2% de los pacientes seronegativos dieron positivo en anticuerpos AChR mediante un ensayo celular.

En cuanto a la MG seronegativa, se están llevando a cabo investigaciones clínicas para determinar si los síntomas de la MG seronegativa podrían estar causados por anticuerpos para otras proteínas como la agrina, anticuerpos aún por determinar, o si podrían utilizarse otros biomarcadores para las pruebas. De ser así, podría desarrollarse un análisis de sangre más fiable para ayudar al diagnóstico. Si está interesado en participar en un ensayo clínico, [visite nuestra página de investigación](#).

¿Cuáles son los síntomas de la miastenia grave seronegativa?

Los síntomas de la MG seronegativa se presentan de forma similar a la MG positiva a anticuerpos. Esto significa que puede ser ocular o generalizada, con síntomas variables que van de leves a graves. La MG afecta a los músculos voluntarios del cuerpo. Los síntomas varían entre individuos, y estos síntomas pueden aparecer y desaparecer dependiendo del nivel de fatiga muscular. Los síntomas de la MG se denominan fatigables porque la debilidad empeora con la actividad repetitiva.

Los síntomas más comunes son:

- ptosis (caída de uno o ambos párpados)
- visión borrosa o doble
- debilidad de los músculos faciales, que puede causar un aspecto de máscara y hacer que una sonrisa parezca un gruñido
- dificultad para hablar
- dificultad para masticar y tragar
- dificultad para respirar
- debilidad del cuello y las extremidades

Hay una serie de factores que pueden empeorar los síntomas de la MG. Entre ellos se incluyen:

- Infecciones de cualquier tipo
 - Calor, frío o humedad extremos
 - Dormir mal
 - Aumento del nivel de actividad
 - Actividad repetitiva
 - Menstruación
 - Estrés físico o emocional
 - Disfunción tiroidea
 - Nivel bajo de potasio
 - Algunos medicamentos (ver [medicamentos de precaución para pacientes con MG](#))
 - Dosis olvidadas de medicamentos MG
-

¿Cómo se diagnostica la miastenia grave seronegativa?

El diagnóstico de la miastenia grave seronegativa puede ser difícil. Su médico puede pensar que padece miastenia grave, pero sin anticuerpos AChR, MuSK o LRP4 tendrá que descartar otros posibles diagnósticos. Es importante someterse a pruebas para detectar todos los anticuerpos de MG disponibles, ya que algunos tratamientos son específicos para cada anticuerpo. Cada vez se dispone de más pruebas celulares para la detección de anticuerpos contra la MG y son más sensibles.

El ictus, la EM (esclerosis múltiple), el LEMS (síndrome miasténico de Lambert-Eaton), el CMS (síndromes miasténicos congénitos) y la ELA (esclerosis lateral amiotrófica) son algunas de las enfermedades con síntomas que pueden imitar la MG. Antes de ser diagnosticado de MG seronegativa, es importante someterse a pruebas para descartar otras posibles enfermedades. Esto podría implicar más pruebas de laboratorio, resonancia magnética del cerebro y la columna vertebral, punción lumbar, biopsia muscular y otras pruebas.

Su médico puede evaluar sus síntomas de diferentes maneras, entre ellas:

- **Revisión minuciosa de la historia clínica del paciente**
 - Descripción por parte del paciente de sus antecedentes y síntomas con sus propias palabras
 - Notas de la historia clínica, resultados de laboratorio, estudios de imagen y otro material de exámenes médicos anteriores
- **Exámenes físicos y neurológicos para evaluar los signos clínicos. La MG se presenta generalmente con debilidad que empeora con el uso de un músculo y mejora con el reposo y es de naturaleza variable**
 - Pruebas de mirada hacia arriba y lateral para evaluar la ptosis y la visión doble
 - Pruebas de fuerza de las extremidades contra resistencia: por ejemplo, el médico puede pedirle que intente levantar la pierna desde la cadera mientras le empuja la rodilla hacia abajo.
 - Pruebas repetitivas de los músculos para evaluar la fatiga muscular rápida; por ejemplo, pruebas de fuerza realizadas 3-4 veces o pruebas repetidas de bipedestación.

- Flexión y extensión del cuello contra resistencia
- Fuerza de la lengua
- Escucha del habla para evaluar la nasalidad y la mala pronunciación.
- **Pruebas de electrodiagnóstico. Casi siempre se puede acceder a pruebas especializadas a través de grandes centros médicos y hospitales académicos de investigación. Puede ser necesario un neurólogo especializado en neuromuscular para realizar estas pruebas más especializadas.**
 - Los dos tipos principales de pruebas electrodiagnósticas utilizadas en el diagnóstico de la MG son la estimulación nerviosa repetitiva (RNS) y la electromiografía de fibra única (SFEMG). Su médico puede realizar una de estas pruebas o ambas
 - Estimulación nerviosa repetitiva (RNS): Su médico estimulará algunos de sus nervios con un electrodo. La respuesta debería ser la misma con cada estimulación, pero con MG cada estimulación sucesiva obtiene una respuesta nerviosa menor. Normalmente, primero se realiza la RNS. Si muestra un patrón coherente con la MG, es posible que no sea necesario realizar más pruebas.
 -
 - EMG de fibra única (SFEMG): Su médico introducirá una aguja muy fina en el tejido muscular para estimular una única rama del nervio motor con una corriente eléctrica. La estimulación de ese nervio debería provocar una cascada de activación muscular. En los pacientes con miastenia, la respuesta muscular se retrasará.
 - El SFEMG es una prueba más difícil de realizar que la RNS y a menudo sólo está disponible en los grandes centros médicos y hospitales de investigación académica. La precisión de los resultados depende de muchos factores:
 - El equipo utilizado
 - Habilidad y experiencia de la persona que realiza la prueba
 - Temperatura corporal del paciente y de la sala
 - Elección de los músculos sometidos a la prueba y si están clínicamente débiles en el momento de la prueba
 - Comprobación de más de un músculo
 - Si se han tomado o no determinados medicamentos
 - Tratamientos que esté tomando el paciente que puedan afectar a los síntomas de la miastenia gravis, incluidos los inmunosupresores
 - En todas las pruebas de electrodiagnóstico, es importante consultar con el médico si es necesario suspender algún medicamento antes de realizar la prueba.
 - Es habitual retener Mestinon (bromuro de piridostigmina) durante 24-72 horas si el estado del paciente lo permite y por recomendación médica
 - A veces se recomienda suspender también la cafeína (incluidos el café, el té, los refrescos y el chocolate) porque la cafeína puede afectar a la unión neuromuscular al actuar como inhibidor de la acetilcolinesterasa (similar al Mestinon).
 - La temperatura de la piel en la zona sometida a la prueba debe ser cercana a 35°C (95°F). Realizar la prueba en una habitación caliente o con una lámpara de calor puede ayudar a obtener resultados precisos.
 - Es importante elegir un músculo que esté clínicamente débil en el momento de la prueba.
 - A veces, todas las pruebas electrodiagnósticas pueden ser negativas y el paciente puede tener miastenia grave seronegativa.

- **Prueba de la bolsa de hielo**
 - La prueba de la bolsa de hielo para detectar la miastenia grave es una prueba sencilla y poco costosa que se realiza en la cabecera del paciente si éste presenta ptosis. Esta prueba consiste en medir la apertura del párpado, colocar una bolsa de hielo sobre el ojo durante 2-5 minutos y volver a medir la apertura del párpado.
 - La prueba de la bolsa de hielo es positiva si se produce una mejora de la ptosis de 2 mm o más.
 - La prueba de la bolsa de hielo tiene una precisión diagnóstica de la miastenia grave ocular (OMG) similar a la del SFEMG en pacientes que presentan ptosis.
- **Prueba del edrofonio (Tensilon). Esta prueba, antaño habitual, apenas se utiliza ahora debido al riesgo de efectos secundarios graves y posiblemente mortales. Cuando se realiza, esta prueba consiste en administrar al paciente una inyección intravenosa de un inhibidor de la colinesterasa de acción corta y evaluar la respuesta. Debido a que conlleva un riesgo significativo, esta prueba debe realizarse en un entorno médico bien controlado con instalaciones de gestión de emergencias disponibles.**
- **Pueden solicitarse pruebas de función pulmonar (PFT) para evaluar la función respiratoria y ayudar al diagnóstico.**
 - La PFT suele consistir en respirar en un dispositivo para evaluar la función pulmonar, la capacidad y la fuerza de los músculos respiratorios.
 - Es importante incluir la PIM (presión inspiratoria máxima) y la PEM (presión espiratoria máxima) para evaluar adecuadamente la fuerza de los músculos utilizados para respirar.
- **Se suele realizar una tomografía computarizada del tórax para buscar timomas. Los timomas son menos frecuentes en pacientes seronegativos, pero pueden estar presentes.**
- **Puede administrarse una prueba de los medicamentos utilizados habitualmente para tratar la miastenia grave**
 - El Mestinon (bromuro de piridostigmina), un inhibidor de la acetilcolinesterasa, es el medicamento que se prueba con más frecuencia, pero no todos los pacientes con MG responden al Mestinon.
 - En ocasiones, también se puede probar con otros medicamentos, como corticosteroides (por ejemplo, prednisona, etc.) o inmunoglobulina intravenosa (IgIV).
 - Mientras se prueba la medicación, es muy importante llevar un diario de los síntomas para ayudar al diagnóstico. Un diario de síntomas debe incluir
 - Síntomas que experimenta el paciente
 - Momento de la(s) dosis de medicación
 - Qué síntomas, si los hay, se alivian con la medicación
 - Cuánto tardan en mejorar los síntomas tras una dosis de medicación.
 - La rapidez con que reaparecen los síntomas
 - Cualquier otro factor que mejore o empeore los síntomas

Los resultados de algunas de estas pruebas pueden ser negativos o no concluyentes, incluso en el caso de una persona que experimente síntomas de MG. Un clínico experto en reconocer y distinguir la MG de otras afecciones es importante para determinar un diagnóstico adecuado.

¿Qué tratamientos existen para la miastenia grave seronegativa?

Los pacientes con MG seronegativa suelen tener dificultades para recibir tratamiento. Incluso cuando lo hacen, es posible que no reciban el tratamiento adecuado para controlar al máximo los síntomas. Dado que la SNMG es más difícil de diagnosticar, los retrasos en el diagnóstico pueden dar lugar a un retraso en la recepción de un tratamiento eficaz. Cuanto antes se trate la MG, mayores serán las posibilidades de mejora.

La mayoría de los nuevos tratamientos específicos para la MG que se comercializan en la actualidad sólo están aprobados por la FDA para pacientes con anticuerpos AChR positivos. Entre ellos se incluyen:

- Soliris
- Ultomiris
- Vyvgart
- Zilucoplan

Algunos pacientes con SNMG han conseguido que sus compañías de seguros les aprueben estos nuevos medicamentos.

Aunque estos nuevos tratamientos sólo suelen estar disponibles para los pacientes con MG AChR-positiva, todavía existen muchas opciones para los pacientes seronegativos. Entre ellos se incluyen:

- Mestinon
- Corticosteroides (por ejemplo, prednisona, etc.)
- Inmunoglobulina intravenosa (IVIg) o subcutánea (SCIg)
- Plasmaféresis (PLEX)
- Terapia inmunosupresora
 - CellCept
 - Imuran
 - Metotrexato
 - Tacrolimus
 - Rituximab
 - Otros
- Timectomía
 - Aunque la timectomía se recomendaba anteriormente sólo para pacientes seropositivos, según la edición más reciente del Consenso Internacional para el Tratamiento de la Miastenia Gravis, la timectomía puede considerarse para pacientes con MG seronegativa con o sin evidencia de una anomalía en el timo mostrada en las exploraciones.

¿Cómo puedo ayudar a mi médico a que me ayude?

Una buena relación médico-paciente es clave para obtener buenos resultados. Usted puede ayudar a su médico a hacerse una mejor idea de lo que está experimentando aportando:

- Un resumen conciso de su historial médico, síntomas, factores que los mejoran o empeoran y cómo esto afecta a su vida diaria.
- Una lista de sus preguntas y preocupaciones
- Impresiones de los resultados de pruebas anteriores
- CD de estudios de imagen realizados anteriormente
- Fotos o vídeos suyos mostrando los síntomas
- Un amigo o familiar que pueda comunicar al médico sus observaciones

Durante la cita

- Tome notas para recordar lo que le ha dicho el médico
- Algunas personas, con el permiso de su médico, hacen una grabación de audio de su cita.
- No tema defender sus derechos
- Recuerde que usted y su médico son socios iguales en un equipo.

Algunos consejos adicionales de un paciente seronegativo que ha viajado mucho y experimentado mucho en el camino hacia el diagnóstico y el tratamiento adecuado:

- ¡Nunca se rinda!
- Asegúrese de que le han hecho todas las pruebas: AChR, MuSK, LRP4, estimulación nerviosa repetitiva (RNS), electromiografía de fibra única (SFEMG) y tomografía computarizada de tórax (por nombrar algunas) y de obtener y conservar un registro de todos los resultados.
- Si su enfermedad lo permite, hágase análisis de sangre y pruebas electrodiagnósticas antes de empezar a tomar medicamentos inmunosupresores o tratamientos modificadores de la enfermedad. Estos tratamientos podrían alterar los anticuerpos de la sangre e interferir en los resultados de las pruebas.
- Hable con su médico sobre la posibilidad de detectar otras afecciones y enfermedades raras. Muchas enfermedades raras tienen síntomas similares pero tratamientos diferentes. Otras afecciones y enfermedades raras (incluidos el LEMS y el CMS) pueden diagnosticarse con pruebas de laboratorio adicionales, pruebas genéticas, pruebas de imagen como resonancia magnética del cerebro y la columna vertebral, punción lumbar, etc.
- Esté abierto a otras posibilidades para intentar llegar a la raíz del problema, sea cual sea.
- Recuerde que no debe exigir un diagnóstico concreto, sino colaborar con su médico.
- Tenga en cuenta que puede tener más de una enfermedad, lo que dificulta el diagnóstico.
- Si cree que no está conectando con un proveedor, puede ser útil pedir una segunda opinión.
- Mantenga una actitud abierta con su nuevo proveedor. Acuda a la cita preparado con una lista de preguntas y preocupaciones. Una nueva perspectiva puede ayudarle a obtener un diagnóstico
- Dado que los síntomas de la MG son variables, documente sus síntomas con claridad e incluya los factores agravantes y atenuantes. Puede ser útil llevar un diario escrito, así como fotos y vídeos.

Perspectiva de primera mano de un paciente con MG seronegativa

¿Cuáles fueron los primeros síntomas que notó y cuándo los notó por primera vez?

Los primeros síntomas que noté no fueron muy distintos de los que experimentan las personas seropositivas. La MG seronegativa suele presentar los mismos síntomas generales que la MG seropositiva y tiene una respuesta similar al tratamiento. Fui diagnosticado entre 2015-2016 y reconfirmado en 2017. Mirando hacia atrás, tuve síntomas durante al menos 10 años antes. Pensé que no estaban relacionados y, dado que los síntomas de la MG varían, fue muy difícil relacionarlos hasta que los síntomas empeoraron mucho. Mis síntomas incluyen:

1. Oculares Tenía los ojos caídos de forma intermitente, cambios de visión que progresaban de visión borrosa a visión superpuesta y luego doble, junto con movimientos oculares anormales. Cuando intentaba leer, notaba que cerraba un ojo para eliminar la visión doble, pero no tenía ni idea de por qué.
2. Falta de aliento: Antes de 2015, hacía ejercicio regularmente a un buen nivel aeróbico. Poco a poco, eso cambió. Cada vez podía hacer menos hasta que mi falta de aliento hizo imposible hacer ejercicio en absoluto. Como R.N. cardio-pulmonar de muchos años, esto no tenía sentido para mí. Las pruebas pulmonares y cardíacas básicas eran normales. Me convertí en SOB con muy poca actividad. A veces mis pacientes pulmonares me decían que necesitaba rehabilitación pulmonar más que ellos cuando notaban mi falta de aliento. Había veces por la noche que mi respiración se volvía tan superficial que mi marido ni siquiera podía sentir la subida y bajada de mi pecho.
3. Actividad: Mi nivel de actividad disminuyó gradualmente hasta que eliminé todas las actividades excepto el trabajo. No podía tolerar mucha actividad y la fatiga posterior era debilitante. Tenía que apoyarme en la pared de la ducha mientras me duchaba y tumbarme después. Llegar a tiempo al trabajo se volvió extremadamente difícil. Sentarse durante 30 minutos seguidos era difícil debido a la fatiga y debilidad de los músculos centrales. Mientras trabajaba, me apoyaba en almohadas cada vez que estaba en mi escritorio. Con el tiempo, ya no podía subir las escaleras del trabajo y sentía las piernas como gelatina cuando bajaba. A veces las piernas dejaban de funcionar. Si descansaba unos minutos, podía seguir unos minutos más, pero los periodos de descanso nunca "arreglaban" mi capacidad para estar activa. Las actividades que requerían el uso de los brazos también eran difíciles. Podía sujetar algo cerca del cuerpo, pero cualquier actividad con los brazos levantados o hacia los lados era mucho más difícil. Esto afectaba a mi aseo personal, a la conducción, etc. Solía decir que sentía el cuerpo como si estuviera encerrado en hormigón y enterrado en arena. El único alivio era acostarme con la cabeza, el cuello y los brazos apoyados. Después de estar tumbada durante horas, podía levantarme entre 15 y 30 minutos y entonces los síntomas volvían a aparecer.
4. Hablar, masticar y tragar: Al principio me di cuenta de que me atragantaba fácilmente con ciertos alimentos y de que me costaba masticar ciertos alimentos. Aprendí a evitar los alimentos problemáticos y bebía de 4 a 6 vasos de líquido con cada comida para que los alimentos bajaran, básicamente "tragando a ciegas", lo que no es seguro. Cuando estaba más

débil y hablaba más, o por la noche, hablar se hacía más difícil. Era frecuente que roncara y arrastrara las palabras.

Enlaces y recursos útiles

Conectar con otros

- [Contact the MGFA](#) para recibir un paquete de bienvenida y suscribirse a nuestra lista de correo
- [MG Friends Program](#) No está solo. Los pacientes seronegativos pueden ponerse en contacto con un paciente de MG entrenado con experiencias similares
- [MGFA Online Community](#) Regístrese hoy para ser miembro
- [Myasthenia Gravis Support Groups & Organizations](#) Encuentre un grupo de apoyo en su zona
- [MGFA Seronegative Support Group](#) se reúne trimestralmente en Zoom
- [MGFA Registro Mundial de Pacientes con MG](#)

Entender y gestionar las MG

- [Clinical Overview of Myasthenia Gravis](#), por el Dr. James “Chip” Howard
- [Medicamentos de precaución para pacientes con MG](#)
- [Emergencias MG](#)
- [MG Emergency Pamphlet for People with MG and Caregivers](#) (PDF)
- [Managing Myasthenia Gravis Symptoms](#)
- [Rare Disease Week: Highlighting Seronegative MG, a "Rare-of-the-Rare" Disease](#) lea este blog informativo

Información adicional de la MGFA

- [Folletos sobre la MG](#)
- [MGFA Videos on YouTube](#)
- [Series sobre Bienestar](#)

Recursos de MG e información de emergencia para profesionales médicos

- [International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis](#)
- [Recursos para profesionales](#)
- [Gestión de emergencias MG para socorristas](#) (PDF)

Referencias

La sección de referencias ofrece información detallada de fuentes académicas sobre los temas tratados en el Centro de Recursos para la MG Seronegativa.

Autoanticuerpos en SNMG

“[Autoantibody profile in myasthenia gravis patients with a refractory phase](#)” Veltsista et al., *Muscle & Nerve*, May 2022, Volume 65, Issue 5: pages 607-611; doi:10.1002/mus.27521.

En este estudio, los pacientes con MG refractaria tenían más probabilidades de ser DSN que aquellos con MG no refractaria; y los pacientes con DSNMG refractaria tenían peores clases de MGFA en su visita reciente en comparación con los pacientes refractarios antiAChR positivos. Los pacientes con MGND refractaria pueden representar un grupo distinto que requiere enfoques de tratamiento más individualizados y específicos.

“[Clinical Characteristics of Patients With Double-Seronegative Myasthenia Gravis and Antibodies to Cortactin](#)” Cortés-Vicente et al., *JAMA Neurology*, 2016, Volume 73, Issue 9: pages 1099-1104; doi:10.1001/jamaneurol.2016.2032.

En este estudio, los pacientes con anticuerpos contra la cortactina y dSNMG tenían un fenotipo ocular o generalizado leve de MG. Incluir la detección de anticuerpos contra la cortactina en el diagnóstico rutinario de la dSNMG puede ser útil en la MG ocular.

“[The clinical need for clustered AChR cell-based assay testing of seronegative MG](#)” Masi et al., *Journal of Neuroimmunology*, June 2022, Volume 367: 577850; doi:10.1016/j.jneuroim.2022.577850.

La elegibilidad para los ensayos en la miastenia gravis (MG) sigue dependiendo en gran medida de un estado serológico positivo de autoanticuerpos. Esto impide que los pacientes con MG seronegativa reciban nuevos tratamientos potencialmente beneficiosos. En un subgrupo de pacientes con SNMG, los autoanticuerpos del receptor de acetilcolina (AChR) son detectables mediante un ensayo celular de AChR agrupado (CBA). De 99 pacientes con SNMG de dos centros académicos estadounidenses, 18 (18,2%) dieron positivo en este ensayo. La positividad de los autoanticuerpos se validó en 17/18 pacientes. En un experimento complementario, se identificaron células B circulantes AChR-específicas en un paciente con SNMG CBA-positivo. Estos hallazgos corroboran la necesidad clínica de realizar pruebas de AChR CBA agrupadas al evaluar a los pacientes con SNMG.

Diagnóstico de SNMG

“[The Duke myasthenia gravis clinic registry I. Description and demographics](#)” Sanders et al., *Muscle & Nerve*, February 2021, Volume 63, Issue 2: pages 209-216; doi:10.1002/mus.27120.

La ptosis de los párpados o la diplopía son los primeros síntomas observados por la mayoría de los pacientes con MG, y éste fue el caso en casi dos tercios de los pacientes de la cohorte. La MG fue diagnosticada o sospechada por el primer médico sólo en la mitad de los pacientes de la cohorte. El diagnóstico inicial dado para explicar los síntomas de la MG es un reflejo no sólo de la naturaleza de los síntomas, sino también del sesgo del observador. Así, la enfermedad vascular se sospechó con mayor frecuencia en los hombres, que con frecuencia desarrollan MG a una edad en la que las enfermedades cerebrovasculares son frecuentes. La enfermedad psicósomática se sospechó con más frecuencia en las mujeres; esto es cierto desde hace mucho tiempo, como lo demuestra la observación de Oosterhuis de que, entre sus pacientes con MG, el 8% de las mujeres y ningún hombre habían sido remitidos a una clínica psiquiátrica antes de que se realizara el diagnóstico.

[“The Duke myasthenia gravis clinic registry II. Analysis of outcomes”](#) Sanders et al., *Muscle & Nerve*, April 2021, Volume 67, Issue 4: pages 291-296; doi:10.1002/mus.27794.

El diagnóstico de MG autoinmune se determinó mediante los siguientes criterios: 1. La presencia de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR-Abs) o anticuerpos contra la tirosina quinasa específica del músculo (MuSK); o 2. La presencia de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR-Abs). Los pacientes eran normales al nacer y posteriormente desarrollaron debilidad fatigable; y 3. La transmisión neuromuscular (TNM) anormal se demostró por una respuesta decreciente a la estimulación nerviosa repetitiva, un aumento de la fluctuación en la EMG de una sola fibra (SFEMG) o una mejoría tras la administración de un inhibidor de la acetilcolinesterasa: piridostigmina, neostigmina o edrofonio; y 4. Los pacientes sin anticuerpos AChR o MuSK presentaron una mejoría inequívoca y sostenida tras el tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor (IS).

Entre los 367 pacientes de la cohorte, el 72% alcanzó el TG [objetivo del tratamiento] (mediana de tiempo inferior a 2 años). Una mayor proporción de pacientes con AChR-Abs y timectomía alcanzaron el TG y lo hicieron antes que los pacientes sin estos anticuerpos o timectomía.

The Ice Pack Test

[“Comparison of ice pack test and single-fiber EMG diagnostic accuracy in patients referred for myasthenic ptosis”](#) Giannoccaro et al., *Neurology*, September 2020, Volume 95, Issue 13: e1800-e1806; doi:10.1212/WNL.0000000000010619.

El IPT y el SF-EMG tienen una precisión diagnóstica similar en pacientes con OM que presentan ptosis.

[“Ice pack test—an useful bedside test to diagnose myasthenia gravis”](#) Cheo et al., *QJM: An International Journal of Medicine*, May 2019, Volume 112, Issue 5: pages 381–382; doi:10.1093/qjmed/hcy284.

La prueba de la bolsa de hielo se deriva de la observación clínica de que el frío mejora los síntomas de la miastenia, mientras que el calor los empeora. La transmisión neuromuscular mejora a temperaturas más bajas. Estas observaciones fueron comunicadas por Simpson y Guttman en el pasado. El mecanismo exacto subyacente sigue siendo incierto. Las teorías postuladas incluyen una mayor liberación de acetilcolina por el frío, la inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa y/o una mejor sensibilización de los receptores de acetilcolina.

La prueba de la bolsa de hielo puede realizarse tomando la medida basal del párpado. A continuación, se aplica una bolsa de hielo durante 2-5 minutos y se vuelve a medir el párpado. Si hay una mejora de 2 mm o más, se considera una prueba positiva. Se cree que la prueba es sensible y específica para la miastenia grave, mientras que no tiene ningún efecto en la ptosis por otras causas. La sensibilidad comunicada es de hasta el 80%. En conclusión, la prueba de la bolsa de hielo es una prueba de cabecera muy útil cuando se sospecha miastenia gravis, ya que es segura, barata y fácil de realizar.

RNS y SFEMG

[“Guidelines for single fiber EMG”](#) Sanders et al., Clinical Neurophysiology, August 2019, Volume 130, Issue 8: pages 1417-1439; doi:10.1016/j.clinph.2019.04.005.

En los pacientes con MG que mejoran tras la inmunoterapia, la fluctuación suele seguir descendiendo hacia la normalidad mientras se mantiene una inmunoterapia adecuada; la desviación de este patrón sugiere que el tratamiento puede no ser adecuado. Excepcionalmente, todos los parámetros de fluctuación mejoran durante la remisión clínica (Emeryk et al., 1985, Sanders y Howard, 1986, Kostera-Pruszczyk et al., 2002). ...

Otro factor que debe tenerse en cuenta son los músculos específicos y el número de músculos en los que se probó el jitter. La mayoría de los estudios informan de los resultados de las pruebas de fluctuación en uno o dos músculos en todos los pacientes, a pesar de que ningún músculo o combinación de músculos tiene más probabilidades de ser anormal en todos los pacientes con MG.

Ningún músculo es más anormal o tiene más probabilidades de serlo en todos los pacientes con MG. En pacientes con enfermedad leve o debilidad en sólo unos pocos músculos, es especialmente importante realizar la prueba en un músculo sintomático.

[“Practice Parameter for RNS and Single Fiber EMG Eval of Adults with Suspected MG”](#) Tan et al., American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Testing, reaffirmed October 2015. (PDF)

La temperatura de la piel sobre el lugar de registro debe mantenerse lo más cerca posible de 35°C.

Es importante que se controle la temperatura de las extremidades porque las conducciones nerviosas sensoriales y motoras dependen de la temperatura.

En 1974, Borenstein y Desmedt examinaron el efecto de la temperatura en 30 pacientes con MG. Citaron el ejemplo de un paciente con un 11% de disminución del músculo aductor pollicis utilizando RNS de 3 Hz a 31°C. La disminución aumentó al 44% a 36°C. Cuando realizaron RNS del ADQ a 31°C, se produjo una disminución del 10% en la amplitud. La disminución aumentó a un 64% cuando se calentó a 36°C. El efecto contrario se produjo con el enfriamiento. A 34,2°C, la RNS del nervio facial demostró una disminución del 25%. Disminuyó hasta los límites normales (4%) cuando se enfrió 5°C hasta 29,2°C. En 1975, Borenstein y Desmedt examinaron el efecto del enfriamiento local en la MG sobre el RNS. Descubrieron que una reducción de la temperatura intramuscular de 35°C a 28°C aumentaba el tamaño CMAP del ADQ, la fuerza de contracción y la fuerza de tetania a 10 y 20 Hz. Sugirieron que los falsos negativos en las pruebas de RNS de la MG pueden deberse a un calentamiento insuficiente de los músculos.

En 1977, Ricker y sus colegas también examinaron el efecto del enfriamiento local en 28 pacientes con MG. Comprobaron que la amplitud del potencial de acción motor del aductor pollicis aumentaba de tamaño a temperaturas intramusculares más bajas. Se estimuló el nervio cubital a 3 Hz durante 2 s y luego a 50 Hz durante 1,5 s. Con un enfriamiento leve, se produjo un aumento de la fuerza tetánica. Con un enfriamiento intramuscular severo de 18°C a 22°C, la fuerza tetánica fue menor.

“[Single fiber EMG: A review](#)” Selvan, VA., Annals of Indian Academy of Neurology, 2011 Jan-Mar, Volume 14, Issue 1: pages 64–67; doi:10.4103/0972-2327.78058.

Ningún músculo es más anormal o tiene más probabilidades de serlo en todos los pacientes con MG. En pacientes con enfermedad leve o debilidad en sólo unos pocos músculos, es especialmente importante realizar la prueba en un músculo sintomático.

La cafeína y los inhibidores de la colinesterasa pueden afectar a los resultados de las pruebas

“[Caffeine Inhibits Acetylcholinesterase, But Not Butyrylcholinesterase](#)” Pohanka M, Dobes P, International Journal of Molecular Sciences, May 2013, Volume 14, Issue 5: pages 9873-9882; doi:10.3390/ijms14059873.

La cafeína es un fármaco de fácil acceso conocido desde hace mucho tiempo y por muchas culturas. A pesar de que se ha trabajado mucho en la identificación del efecto de la cafeína en el organismo, algunas vías siguen sin descubrirse. En el presente trabajo, demostramos que la cafeína puede actuar como inhibidor no competitivo de la AChE en el organismo.

[“The effect of cholinesterase inhibitors on SFEMG in myasthenia gravis”](#) Massey et al., Muscle & Nerve, February 1989, Volume 12, Issue 2: pages 154-155; doi:10.1002/mus.880120211.

Informamos de cuatro pacientes con miastenia gravis (MG) en los que las mediciones de fluctuación en la electromiografía de fibra única (SFEMG) fueron normales en algunos músculos mientras tomaban piridostigmina y se volvieron anormales entre 2 y 14 días después de interrumpir la medicación. Cuando la anomalía de la transmisión neuromuscular en la MG es leve, los inhibidores de la colinesterasa pueden enmascarar los hallazgos de un aumento de la fluctuación en la SFEMG.

[“Inhibition of acetylcholinesterase by caffeine, anabasine, methyl pyrrolidine and their derivatives”](#) Karadsheh et al., Toxicology Letters, March 1991, Volume 55, Issue 3: pages 335-342; doi:10.1016/0378-4274(91)90015-x.

La inmunoterapia puede afectar a los resultados de las pruebas

[“Guidelines for single fiber EMG”](#) Sanders et al., Clinical Neurophysiology, August 2019, Volume 130, Issue 8: pages 1417-1439; doi:10.1016/j.clinph.2019.04.005.

Todos estos parámetros mejoraron en los pacientes que presentaron una mejoría significativa de la fuerza tras el tratamiento con prednisona o recambio plasmático, y los cambios en el jitter fueron menos marcados en los pacientes que sólo presentaron una respuesta leve al tratamiento. Hubo una fuerte correlación entre el cambio clínico general y un cambio de al menos el 10% en la fluctuación media en cualquier músculo.

En un estudio retrospectivo de pacientes tratados con ciclosporina, el MCD descendió más de un 10% con respecto al valor previo al tratamiento en todos los pacientes. La fluctuación se ha medido en varios ensayos terapéuticos en MG. En un ensayo piloto de micofenolato mofetilo (MMF), la MCD media fue significativamente inferior en los pacientes que recibieron MMF frente a los que recibieron placebo. En otro ensayo de MMF, hubo una correlación significativa entre el cambio en todos los parámetros de fluctuación y el cambio en las medidas de resultados clínicos.

Los estudios seriados de fluctuación en un paciente con MG refractaria que recibió eculizumab en un ensayo prospectivo demostraron una normalización de la fluctuación marcadamente anormal previa que fue paralela a una marcada mejoría en las medidas de resultado clínico.

Timoma y Timectomía en SNMG

[“Diagnosis of myasthenia gravis”](#) Bird, S, UpToDate, August 2022

Timomas y otras masas tímicas - Para los pacientes seronegativos y la mayoría de los seropositivos con MG, recomendamos TC o RM torácica para definir la anatomía mediastínica anterior y evaluar la presencia de un timoma. La timectomía terapéutica está indicada en pacientes con MG y un timoma, así como en pacientes seleccionados (no timomatosos) con MG seropositiva o seronegativa (algoritmo 2). Los pacientes con MG positiva para tirosina quinasa específica del músculo (MuSK) no suelen requerir imágenes torácicas porque las anomalías tímicas y los timomas no se asocian con la MG positiva para MuSK, y la timectomía no ha demostrado ser eficaz en este grupo. (Véase "Papel de la timectomía en pacientes con miastenia gravis").

Nuevo tratamiento para el SNMG

[“Eculizumab in the Treatment of Seronegative Refractory Generalized Myasthenia Gravis.”](#) Singh et al., Neurology, April 2020, Volume 94, (15 Supplement) 1691.

Este pequeño análisis aportó pruebas preliminares de la eficacia de Eculizumab en el tratamiento de la MG generalizada refractaria.