

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociadaddemedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Síndrome de Lambert-Eaton paraneoplásico en carcinoma de células pequeñas de pulmón

Paraneoplastic Lambert-Eaton syndrome in small cell carcinoma of the lung



¹**Dra. Karolina González-Houdelath**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-0599-166X>

²**Dra. Ana Cristina Varela Moreno**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-1192-3957>

³**Dr. Gerald Josué Barrantes Astorga**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-5119-902X>

RECIBIDO

15/05/2020

CORREGIDO

01/06/2020

ACEPTADO

16/06/2020

RESUMEN

El síndrome miasténico de Lambert Eaton es una patología autoinmune paraneoplásica asociada mayormente a cáncer de pulmón, que se manifiesta con afectación de la unión neuromuscular y disfunciones autonómicas. Se presenta el caso de una paciente femenina de 58 años quien fue diagnosticada con cáncer de pulmón de células pequeñas y que posteriormente presentó la tríada clásica de síndrome miasténico de Lambert Eaton (debilidad proximal de miembros inferiores, disfunción autonómica e hiporreflexia). Se abordó mediante pruebas neurofisiológicas (electromiografía), confirmando su diagnóstico en asociación con el cuadro clínico. El caso presentado a continuación destaca la asociación de neoplasias pulmonares con el diagnóstico de síndrome miasténico de Lambert Eaton y la mejoría de los síntomas gracias al tratamiento sintomático y oncológico.

PALABRAS CLAVE: neoplasia de pulmón; síndrome paraneoplásico; autoinmunidad; síndrome miasténico de Lambert-Eaton; enfermedades de la unión neuromuscular.

Síndrome de Lambert-Eaton paraneoplásico en carcinoma de células pequeñas de pulmón - Dra. Karolina

¹ Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR), cod.[MED15826](#) kgh_cr@hotmail.com.

² Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR), cod.[MED15848](#). cvarelam28@gmail.com

³ Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR), cod.[MED15899](#). geraldba93@gmail.com



ABSTRACT

Lambert Eaton myasthenic syndrome is a paraneoplastic autoimmune pathology mostly associated with lung cancer, which manifests itself with involvement of the neuromuscular junction and autonomic dysfunctions. We present the case of a 58-year-old female patient who was diagnosed with small cell lung cancer and who subsequently presented the classic Lambert Eaton myasthenic syndrome (proximal lower limb weakness, autonomic dysfunction, and hyporeflexia). It was approached through neurophysiological tests (electromyography), confirming its diagnosis in association with the clinical picture. The case presented below highlights the association of pulmonary neoplasms with the diagnosis of Lambert Eaton myasthenic syndrome and the improvement of symptoms thanks to symptomatic and oncological treatment.

KEYWORDS: lung neoplasms; paraneoplastic syndrome; autoimmunity; Lambert-Eaton myasthenic syndrome; neuromuscular junction disease.

posible síndrome paraneoplásico, principalmente a la hora de evaluar

INTRODUCCIÓN

El síndrome miasténico de Lambert Eaton (SMLE) es una patología autoinmune rara causada por una alteración de los canales de calcio voltaje dependientes presinápticos (1). La importancia de este síndrome radica en que se presenta como síndrome paraneoplásico en un porcentaje no despreciable de pacientes con diagnósticos oncológicos, afectando la calidad de vida, dada la discapacidad que puede producir en el paciente. Su presentación clínica es variada y en ocasiones sutil, por lo que puede pasar desapercibida si no se plantea como una posibilidad diagnóstica (2, 3).

El objetivo de la presentación de este caso clínico y su respectiva revisión basada en bibliografía, es informar sobre este síndrome no tan conocido, su presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Lo anterior con el fin de que sea valorado como un

pacientes con carcinoma de células pequeñas de pulmón.

MÉTODO

Se realizó un resumen de la historia clínica de una paciente que se presentó con síndrome de Lambert Eaton posterior al diagnóstico de cáncer de células pequeñas de pulmón. Posteriormente, se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos de Science Direct, Google Scholar y PUBMED, para un total de 32 artículos revisados, incluyendo los que se basaban en las palabras clave “cáncer de pulmón”, “síndromes paraneoplásicos” y “síndrome de Lambert Eaton”. Luego de una lectura completa de los artículos, se seleccionaron 24 artículos, bajo los siguientes criterios de inclusión: publicados del 2015 al 2020, basados en

presentación clínica, diagnóstico y tratamiento del síndrome de Lambert Eaton. Se excluyeron los artículos que se enfocaban en las bases moleculares de la patología presentada.

GENERALIDADES

El síndrome miasténico de Lambert Eaton puede tener una presentación aislada en un 30% de los casos, catalogada como idiopática, sin presentar malignidad subyacente. Sin embargo, se encuentra mayormente asociada a cáncer de pulmón de células pequeñas, representando un síndrome paraneoplásico hasta en un 60% de los casos. (1-6). El 10% restante de SMLE corresponden a otras neoplasias (6). De los pacientes diagnosticados con cáncer pulmonar de células pequeñas, alrededor de un 2 a 3% desarrollarán SMLE, por lo que su prevalencia es de aproximadamente 1 a 2,5 casos por cada millón de personas (6-10).

Otros tipos histológicos asociados a SMLE son adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma no diferenciado, tumor carcinoide atípico pulmonar, cáncer de pulmón de células no pequeñas y carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón (2, 11, 12).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La tríada clásica de presentación clínica es debilidad muscular generalmente proximal, hipo u arreflexia y disfunciones autonómicas (1-5). La debilidad clásicamente se presenta en extremidades inferiores, que con la progresión de la enfermedad afecta a extremidades superiores, posteriormente

a músculos axiales, oculomotores y faringolaríngeos, por lo que los pacientes presentan alteraciones de la marcha, y con la gravedad de la enfermedad desarrollan síntomas oculares y bulbares (1, 2, 5, 13). Los síntomas oculares y bulbares son menos frecuentes y como se indica éstos se reportan mayormente con la progresión avanzada de la enfermedad, entre los que se citan ptosis, diplopia, disartria y disfagia (6, 11, 14). Menos del 10% de pacientes con SMLE pueden desarrollar degeneración cerebelosa manifestando ataxia, encefalitis límbica y neuropatía sensorial (8, 14, 15, 16). Dentro de las disfunciones autonómicas que se describen se encuentran constipación, alteración pupilomotora, xerostomía, disfunción erectil y anomalías en la sudoración hasta en un 30% de los pacientes (1, 2, 5, 15, 17). Algunos síntomas constitucionales pueden estar presentes como parte de la malignidad subyacente, como lo son pérdida de peso y anorexia (10, 16).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se confirma ante la presencia de autoanticuerpos contra los canales de calcio voltaje dependientes, el cuadro clínico del paciente y estudios neurofisiológicos por medio de electromiografía (1, 7, 14, 18). Las células cancerígenas sobreexpresan distintos tipos de canales de calcio voltaje dependientes, por lo que se cree que en respuesta inmune ante estas células se liberan anticuerpos contra estos canales. Sin embargo los anticuerpos no distinguen entre células cancerígenas y células sanas (14, 17, 19). Estos autoanticuerpos interfieren en

la terminal nerviosa motora, rica en canales de calcio voltaje dependientes que participan en la transmisión de la señal nerviosa presináptica hacia el músculo esquelético mediada por acetilcolina, lo que provoca un deterioro de la contracción muscular y por ende provoca la sintomatología del paciente (2, 13, 15, 17, 18). Los autoanticuerpos contra los canales de calcio voltaje dependientes se encuentran positivos en un 75 a 90% de pacientes con SMLE (6, 10, 11, 16).

A pesar de que los autoanticuerpos contra los canales de calcio voltaje dependientes se encuentran bien conocidos y fundamentados en asociación con SMLE hasta en un 75% de los casos, existen otros anticuerpos que se han reportado positivos en esta patología, como lo son ANA, anti células de Purkinje, anti-Hu, anti-AChR, anti-Musk, anti SOX1, entre otros. Por ende el SMLE puede traslaparse con otras manifestaciones y síndromes autoinmunes como anemia perniciosa, hiper o hipo tiroidismo, y miastenia gravis, siendo este último el principal diagnóstico diferencial (2, 5, 14, 16, 20, 21).

En la electromiografía se observan características típicas asociadas a SMLE como lo son (1, 2, 11, 14, 15):

- Baja acción muscular o baja amplitud de potencial de acción muscular durante el reposo, de forma uniforme y significativa, reportándose hasta menos del 50% del límite inferior de normalidad. Hallazgo positivo en 96% de pacientes con SMLE.
- Respuesta muscular decreciente a baja tasas de estimulación (3Hz), con decensos del potencial de acción

muscular mayor al 10%. Este hallazgo es positivo en 94 – 98% de los pacientes con SMLE.

- Respuesta muscular incremental a alta velocidad de estimulación (10, 20 y 50 Hz) o después de un ejercicio isométrico breve de contracción muscular voluntaria máxima durante 10 a 30 segundos, conocido como test post ejercicio. Cuando el incremento de la respuesta muscular es mayor al 60%, el diagnóstico de SMLE es probable. Sin embargo cuando la respuesta muscular supera el 100% o más, posterior al test post ejercicio o a una estimulación de alta velocidad y la clínica del paciente sugiere esta patología, esto representa un método estándar de oro para el diagnóstico de SMLE.

Cuando se realiza el diagnóstico de SMLE, siempre se debe buscar la existencia de cáncer de pulmón subyacente por su alta asociación (2, 11, 13, 14, 22). El SMLE puede presentarse tanto antes como después de establecido el diagnóstico de cáncer (5, 12, 18). La Federación Europea de Sociedades Neurológicas recomienda realizar una tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN) o pet-scan, los cuales detectan una neoplasia pulmonar de células pequeñas hasta en un 91% si se realizan durante los primeros tres meses desde el inicio de la sintomatología neurológica del paciente y hasta un 96% si se realizan durante el primer año. Si estos estudios de imagen son negativos, se debe brindar seguimiento clínico al paciente durante un año, repitiendo las imágenes cada tres meses, y posteriormente cada

seis meses durante dos años (2, 5, 14, 22).

A continuación se presentan el cuadro clínico y el abordaje neurofisiológico y oncológico de una paciente femenina diagnosticada inicialmente con neoplasia pulmonar y quien posteriormente debutó con SMLE, enfatizando la importancia que tiene el enfoque diagnóstico basado en los hallazgos al examen físico y en las técnicas neurofisiológicas como herramientas complementarias, además de la alta asociación de la patología con una neoplasia pulmonar subyacente.

CASO CLINICO

Se presenta el caso de una paciente femenina de 58 años, vecina de Puriscal, ama de casa, conocida diabética de 20 años de evolución e hipotiroidea, en tratamiento con metformina, insulina cristalina o de acción rápida e insulina humana de acción intermedia o protamina neutra de Hagedorn (NPH) y levotiroxina, con antecedente de salpingectomía hace 30 años. Consultó al centro de atención primaria de su adscripción por historia de un año de evolución de tos no productiva persistente, asociado a disnea de medianos esfuerzos y dolor de tipo pleurítico ocasional. Al examen físico presentaba matidez a la percusión del campo pulmonar derecho y disminución del murmullo vesicular a la auscultación ipsilateral. Se indicó una radiografía de tórax urgente, en la cual se observó una radioopacidad parahiliar en el campo pulmonar derecho. Debido a la historia clínica e imágenes obtenidas, se refirió al Servicio de Neumología de su correspondencia, donde se le realizó una tomografía axial computarizada con

medio de contraste y una biopsia por broncoscopia. Dichos estudios apoyaron el diagnóstico de carcinoma de células pequeñas de pulmón. Se inició tratamiento con quimioterapia y radioterapia, y como efecto secundario la paciente únicamente presentó náuseas. Un mes posterior al diagnóstico, la paciente se presentó nuevamente al centro de atención primaria con historia de disminución progresiva de la fuerza muscular en extremidades inferiores, fatiga, base de sustentación amplia durante la marcha y llegó hasta el punto de no poder levantarse de la cama, todo esto asociado a constipación. A la exploración física, presentaba hiporreflexia (1+) en ambas extremidades inferiores, sin hallazgos de atrofia muscular. Se refirió para la realización de una electromiografía, donde se obtuvo un patrón miasteniforme, con potencial de acción muscular disminuido en el reposo y disminución de la actividad muscular de ambos miembros inferiores, con lo que se realizó el diagnóstico de síndrome paraneoplásico de Lambert Eaton. El tratamiento indicado en este caso fue la continuación de la quimioterapia y la intervención por parte de terapia física, lo que llevó a franca mejoría del cuadro en un período aproximado de 6 semanas.

DISCUSIÓN

Este reporte de caso destaca la trascendencia de realizar una acertada asociación entre los hallazgos clínicos y el apoyo que ofrecen los estudios neurofisiológicos en el correcto abordaje diagnóstico. Como se mencionó previamente, los pacientes con SMLE pueden desarrollar cuadros clínicos con

sintomatología traslapada con otros síndromes miasténicos y autoinmunes, por lo que es de esencial importancia conocer los datos epidemiológicos y de prevalencia de esta patología con neoplasias pulmonares preexistentes. El SMLE se presenta en pacientes de edad media y avanzada, en promedio 60 años, la mayoría hombres y asociando un antecedente de fumado (4, 5, 14, 15) Los casos idiopáticos se observan generalmente en pacientes jóvenes no fumadores o sin factores de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón, y en cuyo caso debe indagarse por la existencia de alguna neoplasia de células pequeñas de ubicación extrapulmonar como páncreas, lengua, mama, piel, estómago, laringe, cérvix, ovario, timo, tejido linfóide y próstata (5, 10, 20, 21, 23).

El objetivo del tratamiento del SMLE es la mejora de la transmisión neuromuscular y por ende de la debilidad (23, 24). El manejo se basa en el tratamiento oportuno e inmediato del cáncer de pulmón, la inmunoterapia y el tratamiento sintomático, el cual consiste en el uso de 3,4 diaminopiridina (3,4 – DAP) como fármaco de primera línea (2, 3, 4, 5, 19, 20). Este medicamento favorece la liberación de acetilcolina en las terminales presinápticas, con dosis indicadas de entre 30 a 80mg vía oral al día, con un perfil de alta efectividad y buena tolerancia y seguridad (22, 24). En caso de fallo terapéutico o de sintomatología de difícil manejo se recomienda el uso de fármacos inmunosupresores como prednisolona y azatiopina en tratamiento prolongado. La plasmaféresis es una terapia que puede considerarse cuando se presenta sintomatología neurológica severa en la cual el paciente debe recibir tratamiento

inmediato. La administración de inmunoglobulinas intravenosas se encuentra indicada en pacientes que no respondieron al tratamiento inmunosupresor, en cuadros de exacerbación o con sintomatología rápidamente progresiva, ya sea en ciclos cortos o prolongados. El SMLE generalmente mejora en asociación al tratamiento del cáncer, e inclusive se reporta que las terapias oncológicas han demostrado una mejora en la clínica neuromuscular del paciente en hasta un 72,5% de los síndromes paraneoplásicos (2, 4, 7, 13, 18, 22). El cáncer de pulmón de células pequeñas es especialmente sensible a quimioterapia y radioterapia como tratamiento de primera línea (9, 19, 22, 23). Además se recomiendan tratamientos de soporte que logren aliviar los síntomas, como el uso de analgésicos, antipsicóticos, medicamentos para las disautonomías, antiepilépticos y terapia física, con el fin de mantener la función y la fuerza muscular, al igual que la capacidad del paciente de volver a realizar sus actividades cotidianas (11, 20, 22).

El pronóstico de pacientes con SMLE se basa en su asociación a una neoplasia (25). Cuando el SMLE se presenta de forma idiopática o aislada su pronóstico es favorable o cercano a la normalidad (22, 24). Por otro lado se ha visto que pacientes con neoplasia pulmonar de células pequeñas que desarrollan SMLE presentan una mejor sobrevida estimada de hasta 30 meses en comparación a aquellos con carcinomas sin patología neuromuscular, con una sobrevida aproximada de 10 meses. Se cree que la respuesta inmune mediada por esta neuropatía es la causante de suprimir la actividad tumoral y además de producir

una destrucción de células tumorales, prolongando la sobrevida del paciente (22, 23). Lo recomendado una vez resuelto el SMLE es brindar un seguimiento a largo plazo para garantizar una remisión total de la enfermedad, de brindar reintervenciones en caso de ser necesario y de descartar regresiones tumorales(11,23).

CONCLUSIÓN

El SMLE se presentó en esta paciente con la sintomatología clásica de forma florida y en asociación con cáncer de pulmón de tipo células pequeñas, la extirpe generalmente identificada como lo respalda la bibliografía. La electromiografía correlacionada con las manifestaciones clínicas del paciente aporta una certeza diagnóstica alta y

comprende ser una herramienta útil cuando se utiliza de forma enfocada u orientada adecuadamente. La terapia oncológica y sintomática indicadas en esta paciente sí lograron mejorar y dar resolución al cuadro clínico que desarrolló, lo que evidencia que indagar en la presencia de un tumor maligno y brindar su apropiado tratamiento pueden modificar el pronóstico del SMLE. Por esta razón, se concluye que el SMLE es un síndrome paraneoplásico raro pero con alta frecuencia en casos de neoplasias pulmonares asociadas, lo que hace importante conocer su sintomatología, prevalencia y diagnóstico con el fin de tener presente su sospecha clínica y brindarle al paciente un manejo o tratamiento oportunos que mejoren su sobrevida.

REFERENCIAS

1. Todisco V, Cirillo G, Capuano R, d'Ambrosio A, Tedeschi G, Gallo A. Stimulated single-fiber electromyography (sSFEMG) in Lambert-Eaton syndrome. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2018; 3:148-150. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2018.07.001>
2. Ruelle L, Bentea G, Sideris S, El Koulali M, Holbrechts S, Lafitte J et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature Part 4: Neurological paraneoplastic syndromes, involving the peripheral nervous system and the neuromuscular junction and muscles. *Lung Cancer*. 2017; 111:150-163. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.07.025>
3. Sweeney L, Howe T. Paraneoplastic syndromes. *Medicine*. 2020; 48(2):144-147. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.11.015>
4. Tas D. Paraneoplastic Syndromes in Lung Cancer. *Lung Cancer - Strategies for Diagnosis and Treatment*. 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79127>
5. Bukhari S, Soomro R, Fawwad S, Alvarez C, Wallach S. Adenocarcinoma of Lung Presenting as Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2017; 5(3). <https://doi.org/10.1177/2324709617721251>
6. Matsumoto H, Ugawa Y. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: A Review. *Journal of General and Family Medicine*. 2016; 17(2): 138-143. https://doi.org/10.14442/jgfm.17.2_138
7. Abenroth D, Smith A, Greenlee J, Austin S, Clardy S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: *Epidemiology*

- and therapeutic response in the national veterans affairs population. *Muscle & Nerve*. 2017; 56(3): 421-426. <https://doi.org/10.1002/mus.25520>
8. Schoser B, Eymard B, Datt J, Mantegazza R. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer. *Journal of Neurology*. 2017; 264: 1854-1863. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8541-9>
 9. Agrawal K, Agrawal N. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Secondary to Nivolumab and Ipilimumab in a Patient with Small-Cell Lung Cancer. *Case Reports in Neurological Medicine*. 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/5353202>
 10. Harper C, Lennon V. Lambert-Eaton Syndrome. *Current Clinical Neurology*. 2018; 221-237. https://doi.org/10.1007/978-3-319-73585-6_14
 11. Zhang K, Liu W, Li Y, Zhang K, Gao X, Wang J. Mediastinal small cell cancer associated with Lambert-Eaton myasthenic syndrome: A case report. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015; 10(1): 117-120. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2454>
 12. Wang A, Zhang X, Yi J, Zhu M, Zhang Y. Successful treatment of advanced lung adenocarcinoma complicated with Lambert-Eaton myasthenic syndrome: A case report and literature review. *Thoracic Cancer*. 2020; 11(5): 1334-1338. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13385>
 13. Katyal N, Govindarajan R. Pure Ocular Weakness as the Initial Manifestation of Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Cureus*. 2017; 9(12). <https://doi.org/10.7759/cureus.2007>
 14. Ivanovski T, Miralles F. Lambert-Eaton Myasthenic syndrome: early diagnosis is key. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*. 2019; 9: 27-37. <https://doi.org/10.2147/DNND.S192588>
 15. Motomura M, Nakata R, Shiraishi H. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Clinical review. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2016; 7(3): 238-245. <https://doi.org/10.1111/cen3.12326>
 16. Merino-Ramírez M, Bolton C. Review of the Diagnostic Challenges of Lambert-Eaton Syndrome Revealed Through Three Case Reports. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2016; 43(5): 635-647. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.268>
 17. Hajela R, Huntoon K, Atchison W. Lambert-Eaton syndrome antibodies target multiple subunits of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Muscle & Nerve*. 2014; 51(2): 176-184. <https://doi.org/10.1002/mus.24295>
 18. Anwar A, Jafri F, Ashraf S, Jafri M, Fanucchi M. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. *Annals of Translational Medicine*. 2019; 7(15): 359-359. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.04.86>
 19. Cetin H, Vincent A. Pathogenic Mechanisms and Clinical Correlations in Autoimmune Myasthenic Syndromes. *Seminars in Neurology*. 2018; 38(3): 344-354. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660500>
 20. Kwiatkowski S, Kolasnińska K, Knap B, Przystupski D, Kotowski K, Bartosik W et al. An overview of paraneoplastic neurological syndromes - pathophysiology and clinical insight. *World Scientific News*. 2018; 108: 87-98. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/327221613_An_overview_of_paraneoplastic_neurological_syndromes_-_pathophysiology_and_clinical_insight
 21. Li C, Wang X, Sun L, Deng H, Han Y, Zheng W. Anti-SOX1 antibody-positive paraneoplastic neurological

syndrome presenting with Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small cell lung cancer: A case report. *Thoracic Cancer*. 2019; 11(2): 465-469. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13290>

22. Kesner V, Oh S, Dimachkie M, Barohn R. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurologic Clinics*. 2018; 36(2): 379-394. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.008>
23. Liu Y, Xi J, Zhou L, Wu H, Yue D, Zhu W et al. Clinical characteristics and long term follow-up of Lambert-Eaton myasthenia syndrome in patients with and without small cell lung cancer. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019; 65: 41-45. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.04.003>
24. Anwar A, Saleem S, Ahmed M, Ashraf S, Ashraf S. Recent Advances and Therapeutic Options in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Cureus*. 2019; 11(8). <https://doi.org/10.7759/cureus.5450>