

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**UNIVERSITAS**  
*Miguel Hernández*

**RESPUESTA CLÍNICA AL TRATAMIENTO CON**  
**INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES CON**  
**MIASTENIA GRAVIS (FAISMIA)**

**AUTOR:** MARCOS CONCA, RAQUEL

**TUTOR:** PÉREZ SEMPERE, ÁNGEL CONSTANTINO

**COTUTORA:** DÍAZ MARÍN, CARMINA **Departamento**

**y Área:** Medicina Clínica - NEUROLOGÍA **Curso**

**académico 2022 - 2023**

**Convocatoria de Junio 2023**

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1 HIPÓTESIS .....	3
1.2 OBJETIVOS .....	3
<b>2. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>4</b>
2.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO .....	4
2.2 SELECCIÓN DE PACIENTES .....	4
2.3 VARIABLES DE ESTUDIO .....	5
2.4 RECOGIDA DE DATOS .....	7
2.5 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES .....	7
2.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	8
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>8</b>
3.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	8
3.2 ESTUDIO DEMOGRÁFICO .....	9
3.3 ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	10
3.4 ESTUDIO DE COMORBILIDADES .....	11
3.5 ESTUDIO DE LA SITUACIÓN CLÍNICA .....	12
3.6 ESTUDIO DEL MANEJO TERAPÉUTICO .....	14
3.7 EFECTOS ADVERSOS .....	16
<b>4. DISCUSIÓN .....</b>	<b>18</b>
4.1 ESTUDIO DEMOGRÁFICO .....	18
4.2 ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	18
4.3 ESTUDIO DE COMORBILIDADES .....	19
4.4 ESTUDIO DE LA SITUACIÓN CLÍNICA .....	20
4.5 ESTUDIO DEL MANEJO TERAPÉUTICO .....	22
4.6 EFECTOS ADVERSOS .....	22

4.7	CASOS ESPECIALES .....	23
4.8	LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	24
4.9	PUNTOS FUERTES .....	25
4.10	FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....	25
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>26</b>
<b>6.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>27</b>



## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

La Miastenia Gravis (MG) una enfermedad autoinmune que produce fatigabilidad fluctuante de músculos esqueléticos. Con frecuencia es necesario el tratamiento con fármacos inmunosupresores. Conocer las características de los pacientes, el tratamiento y la respuesta al mismo permitirá tomar decisiones más acertadas de cara a las nuevas opciones terapéuticas.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se plantea un estudio observacional retrospectivo en el que se revisan datos de pacientes con MG atendidos en el Hospital General Dr. Balmis incluidos en la base GenRaRe.

### RESULTADOS

Fueron incluidos 41 pacientes, con una mediana de edad diagnóstica de 60,5 (IQR 43-68), 18 eran mujeres y 23 hombres ( $p < 0,001$ ). Predominaron formas de tardías (82,9%) y generalizadas (78%); estas últimas se relacionan con una edad diagnóstica más precoz ( $p = 0,023$ ). En un 7,3% de los pacientes se asoció a timoma. En un 29,3% de los casos se realizó timentomía, con más frecuencia en mujeres ( $p = 0,01$ ). Los síntomas más frecuentes fueron oculares. Fue necesario ingreso en 53,7% de los casos y tratamiento de rescate en 63,4%. El 83,1% de los casos requirió inmunosupresión, siendo mayoría las MG oculares en los tratados exclusivamente con piridostigmina ( $p = 0,017$ ). Hubo efectos adversos en el 68,3% de los pacientes, la mayoría leves. Se llegó al objetivo terapéutico en el 82,9% de los casos.

### CONCLUSIONES

Aunque en la mayoría de los pacientes se logra el objetivo terapéutico, se debe mejorar el abordaje de la enfermedad en los pacientes mujeres y que tengan un inicio más agresivo, ya que se asocian a formas más refractarias.

### PALABRAS CLAVE

Miastenia gravis; Miastenia refractaria; Anticuerpos Anti-RACH; Anticuerpos Anti-MUSK; Inmunosupresores.

## ABSTRACT

### BACKGROUND

MG is an autoimmune disease that produces fluctuating muscle weakness and fatigue in skeletal muscles. Treatment with immunosuppressive drugs is often necessary. Understanding the clinical characteristics of patients, their treatment, and their response to it will allow more informed decision-making regarding new therapeutics options.

### MATERIAL AND METHODS

A retrospective observational study was conducted, in which data from patients with MG treated at Hospital General Dr. Balmis and included in the GenRaRe database were reviewed.

### RESULTS

41 patients were included, with a median diagnosis age of 60,5 (IQR 43-68). There were 18 women and 23 men ( $p < 0,001$ ). Late onset (82,9%) and generalized forms (78%) were predominant, with the latter being associated with an earlier diagnosis age compared to ocular forms ( $p = 0,023$ ). Thymoma was present in 7,3% of patients. Thymectomy was performed in 29,3%, being more common in women ( $p=0,01$ ). The most frequent symptoms were ocular. Hospitalization was necessary in 53,7% of the cases and rescue treatment in 63,4%. 83,1% of the cases required immunosuppression. Most of the patients being treated exclusively with pyridostigmine were MG Ocular ( $p = 0.017$ ). Adverse events occurred in 68.3% of patients, with most being mild. The therapeutic goal was achieved in 82.9% of cases.

### CONCLUSIONS

Although therapeutic goals are achieved in most patients, the approach to the disease should be improved in female patients and those with a more aggressive onset, as they are associated with more refractory forms.

### KEYWORDS

Myasthenia gravis; Refractory myasthenia; Anti-RAch antibodies; Anti-MUSK antibodies; Immunosuppressive drugs.

## 1. INTRODUCCIÓN

La variabilidad sintomatológica y de gravedad en los pacientes con MG suponen un gran reto. Frecuentemente son necesarios fármacos inmunosupresores con importantes efectos secundarios cuando el tratamiento sintomático no es suficiente (1). Por ello es interesante conocer mejor el uso y resultado de estos fármacos en nuestro medio, especialmente por la poca evidencia derivada de ensayos clínicos, haciendo que las recomendaciones existentes estén basadas en el empirismo (2).

La MG es infrecuente, afecta a unos 15.000 españoles, apareciendo a cualquier edad, aunque con tendencia a tener dos picos: uno temprano en la 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> década, predominando en mujeres y otro tardío, en mayores de sesenta, con más hombres. En España es más frecuente la aparición tardía, representando el 60% de casos (3).

Es una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos dirigidos a la zona postsináptica de la unión neuromuscular que produce fatigabilidad y debilidad fluctuante de los músculos esqueléticos, sobre todo al final del día (4). Los causantes son principalmente anticuerpos contra receptor de acetilcolina (AcAnti-RAch), aunque también se han descrito anticuerpos contra otras estructuras de la placa motora, como la tirosín quinasa del receptor específico del músculo (MuSK), la proteína LRP4 o la agrin (5).

Hasta el 80% son positivos en autoanticuerpos, existiendo variedad clínica en función de los causantes, aunque los seronegativos pueden tener características similares (6,7).

La asociación a patología tímica está ampliamente establecida, apareciendo timoma en el 10-15% de pacientes e hiperplasia tímica en el 60% (8) El timoma suele asociarse a síntomas más severos, crisis miasténicas y peor respuesta a tratamientos de primera línea. Se recomienda timectomizar a los pacientes con timoma y a aquellos con MG

Generalizada (MGG) y AcAnti-RAch, ya que es beneficioso, especialmente en jóvenes (9).

Al inicio los síntomas más frecuentes son los oculares (ptosis palpebral y diplopía), pudiendo aparecer en el 80-90% de los pacientes durante su evolución. También son típicas la debilidad facial, masticatoria, fonatoria, deglutoria y la afectación de la musculatura cervical, pudiendo afectarse cualquier músculo estriado.

La crisis miasténica es aquella con debilidad bulbar grave, que produce disfagia intensa e insuficiencia respiratoria neuromuscular, siendo una amenaza para la vida del paciente.

Además del tratamiento sintomático con inhibidores de la enzima acetil colinesterasa, como la piridostigmina, las estrategias terapéuticas que modifican la actividad de base deberán ir dirigidas a reducir la producción de anticuerpos o a promover su eliminación (10,11). Si se precisa agregar inmunoterapia, los corticoides son comúnmente el primer escalón, habiendo demostrado lograr una mejoría en más del 70% de los pacientes (12). Son el primer fármaco que tiene efecto sobre el curso de la enfermedad. No obstante, pueden causar importantes efectos adversos a corto y largo plazo, por lo que, si son necesarias altas dosis de forma crónica, habrá que añadir un agente ahorrador de corticoides (13,14).

Los primeros a utilizar son Azatioprina o Micofenolato de Mofetil. Cuando existe un mal control pueden llegar a ser necesarios otros inmunosupresores, como la Ciclosporina, el Rituximab (especialmente eficaz en MG refractaria, sobre todo en relación con AcAnti-MuSK), el Tacrolimus, o incluso tratamientos inmunomoduladores de rescate para crisis, como inmunoglobulinas intravenosas (Ig IV) o plasmaféresis. En cualquier caso, habrá que individualizar el manejo según las características del paciente (15).

Entre el 10-15% de los pacientes serán refractarios al tratamiento, definiéndose como tales los pacientes cuya situación clínica y funcional, medida por la escala MGFA-PIS (MG Foundation of America Post-Intervention Status) no cambia o empeora tras el uso de corticosteroides o de al menos otros dos agentes inmunosupresores, con adecuada dosis y duración (16).

El tratamiento óptimo será aquel que consiga una remisión completa o mínimas manifestaciones causando sólo efectos adversos (EA) leves, proporcionando siempre al paciente una capacidad funcional adecuada. Será necesario un seguimiento continuo con ajustes permanentes de dosis, evaluaciones clínicas y controles a largo plazo.

## 1.1 HIPÓTESIS

El conocimiento de las características clínicas, del tratamiento que reciben y de la situación funcional de los pacientes con Miastenia Gravis permitirá tomar decisiones más acertadas de cara a nuevas opciones terapéuticas emergentes, especialmente en los que no se consigue correcto control sintomático o que presentan efectos adversos importantes (5,17,18).

## 1.2 OBJETIVOS

- **OBJETIVO PRINCIPAL:**

Conocer las características clínicas de los pacientes con MG del Departamento de Salud del Hospital General Universitario Dr. Balmis (DS-HGUDB), el tratamiento que reciben y la respuesta al mismo, especialmente al inmunosupresor, teniendo en cuenta el control de la enfermedad y los efectos secundarios.

- **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**



1. Establecer las características clínicas y demográficas de los pacientes en tratamiento con IS.
2. Revisar el resultado de las pruebas diagnósticas de la MG, como la positividad para autoanticuerpos, la electromiografía (EMG) y las pruebas de imagen.
3. Conocer los fármacos más utilizados, los cambios de tratamiento necesarios y los efectos adversos de los mismos.
4. Determinar los ingresos por motivo de MG o de su tratamiento en los últimos 10 años.
5. Comparar la situación funcional actual de los pacientes medida por la escala MGFA (*Anexo I*) con la situación al diagnóstico.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se revisaron los datos de los pacientes con MG atendidos en el DS-HGUDB incluidos en la base GenRaRe (Registro de Enfermedades Genéticas y de baja prevalencia) promovido por el Centro de Investigación Biomédica en Red para Enfermedades Raras (CIBERER), la cual pretende aglutinar todos los registros realizados por grupos CIBERER nacionales: [https://redcap.ciberisciii.es/redcap\\_v12.5.6/index.php?pid=97](https://redcap.ciberisciii.es/redcap_v12.5.6/index.php?pid=97)

El período de estudio fue de 3 meses, del 1 de febrero al 30 de abril de 2023.

### 2.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión y exclusión para el estudio:

#### 2.2.1 Criterios de inclusión:

- Edad mayor o igual a 18 años

- Diagnóstico de MG, generalizada u ocular
- Seguimiento en consultas externas de Neurología del HGUDB
- Incluidos en el GenRaRe con firma de consentimiento informado para inclusión en la citada base

### 2.2.2 Criterios de exclusión:

- Datos clínicos o seguimiento insuficientes según criterio del investigador.

## 2.3 VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables se encuentran recogidas en la **Tabla 1**, agrupadas en Demográficas, Diagnósticas, Clínicas y Manejo Terapéutico.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE
<b>ID</b>	Cuantitativa discreta
<b>Sexo</b>	Cualitativa nominal dicotómica (Hombre/Mujer)
<b>Edad</b>	Cuantitativa discreta (años completos) a 01/01/23
<b>Tiempo seguimiento</b>	Cuantitativa discreta (N.º de años desde el diagnóstico)
<b>Edad de diagnóstico</b>	Cuantitativa discreta (años completos al diagnóstico)
<b>Comienzo</b>	Cualitativa nominal dicotómica (<50 Temprano, >50 Tardío)
<b>Diagnóstico</b>	Cualitativa dicotómica (MG Ocular/MG Generalizada)
<b>Comorbilidades</b>	Cualitativa nominal politómica (No/ Neoplasia/ Enfermedad Autoinmune)
<b>Ac Anti-RAch</b>	Cualitativa nominal dicotómica (Sí/No)
<b>Ac Anti-MUSK</b>	Cualitativa nominal dicotómica (Sí/No)
<b>Estimulación repetitiva</b>	Cualitativa nominal dicotómica (Normal/ Patológica)

<b>SFEMG</b>	Cualitativa nominal dicotómica (Normal/Patológico)
<b>Timoma</b>	Cualitativa nominal dicotómica (Sí/No)
<b>Timectomía</b>	Cualitativa nominal dicotómica (Sí/No)
<b>Síntomas iniciales</b>	Cualitativa nominal politómica (Ptosis, Diplopía, Disfagia, Claudicación Mandibular, Disartria, Debilidad Cervical, Debilidad MMSS o MMII proximal o distal, Debilidad espinal, Insuficiencia respiratoria, Atrofia, Otros)
<b>MGFA inicio</b>	Cualitativa politómica ordinal (Clase I, II A o B, III A o B, IVA o B, V)
<b>Síntomas actuales</b>	Cualitativa nominal politómica (Ptosis, Diplopía, Disfagia, Claudicación Mandibular, Disartria, Debilidad Cervical, Debilidad MMSS o MMII proximal o distal, Debilidad espinal, Insuficiencia respiratoria, Atrofia, Otros)
<b>MGFA actual</b>	Cualitativa politómica ordinal (0, Clase I, II A o B, III A o B, IVA o B, V)
<b>Objetivo terapéutico</b>	Cualitativa nominal dicotómica (Sí/No)
<b>Ingreso por MG</b>	Cualitativa nominal dicotómica (Sí/No)
<b>N.º ingresos</b>	Cuantitativa discreta
<b>Tiempo de ingreso</b>	Cuantitativa discreta (número total de días)
<b>Tratamiento farmacológico total</b>	Cualitativa nominal politómica (Cada fármaco prescrito para la MG (piridostigmina, corticoides, azatioprina, micofenolato, ciclosporina A, tacrolimus, rituximab, metotrexato y otros)
<b>N.º de fármacos total</b>	Cuantitativa discreta (N.º total de fármacos prescritos para el tratamiento de MG)
<b>Tratamiento farmacológico actual</b>	Cualitativa nominal politómica (Cada fármaco prescrito para la MG que se esté usando actualmente)

<b>N.º fármacos actuales</b>	Cuantitativa discreta (N.º de fármacos en uso actual para la MG)
<b>EA por fármaco</b>	Cualitativa nominal politómica
<b>Tratamiento de rescate</b>	Cualitativa nominal dicotómica (Sí/No) (Necesidad de plasmaféresis o Ig IV)

**Tabla 1. Variables a estudio**

## 2.4 RECOGIDA DE DATOS

Se llevó a cabo mediante la consulta de la base GenRaRe, totalmente anonimizada, que recoge todos los pacientes introducidos desde nuestro centro y la información necesaria para completar las variables en hojas de datos de Excel para posterior análisis.

## 2.5 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2013), las normas de Buena Práctica Clínica y los requisitos establecidos en la legislación vigente.

El tratamiento, comunicación y cesión de datos de carácter personal de los participantes se realizó siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales, y la Ley 41/2002, de autonomía del paciente. Los incluidos en la base firmaron el consentimiento informado y todos los datos recogidos fueron totalmente anonimizados, por lo que no contiene ningún dato identificativo.

Este estudio ha sido evaluado y aprobado por la Oficina de Investigación Responsable de la UMH y la información utilizada proviene del GenRaRe, registro promovido por la Sociedad Española de Neurología y el Instituto de Salud Carlos III, aprobado por el CEIC

de la Fundación de Gestión Sanitaria del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona y refrendado por el CEIm del HGUDB (*Anexos 2 y 3*).

## **2.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Realizamos un análisis descriptivo de los datos mediante el programa de análisis estadístico SPSS 29.0.0.1.

Se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk ( $p$  valor  $< 0,05$ ), la indicada para comprobar si las variables cuantitativas seguían una distribución normal cuando el tamaño muestral es inferior a 50. Tras este primer análisis, se comprobó que las variables cuantitativas no seguían una distribución normal. Como medidas de tendencia central se utilizó la mediana (Me y rango intercuartílico) y para las comparaciones, la prueba de U de Mann-Whitney para variables no paramétricas. Se aceptó un valor de significación del 5% para todas las pruebas estadísticas de contraste de hipótesis.

Las variables cualitativas se describieron mediante número (n) y distribución de frecuencias expresadas en porcentajes (%). Para compararlas se usó la prueba del Chi-cuadrado, o la prueba de Fisher en caso de ser necesario.

## **3. RESULTADOS**

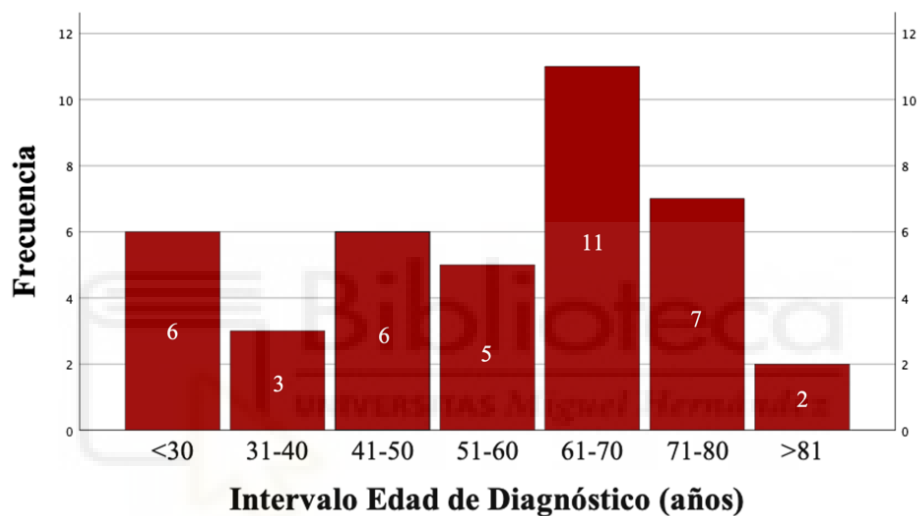
### **3.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA**

De la muestra de 42 pacientes se excluyó un caso por falta de datos relevantes. En algunos casos los datos no estaban completos, pero no se consideró una pérdida suficientemente significativa como para retirar al paciente.

### 3.2 ESTUDIO DEMOGRÁFICO

La mediana de edad al diagnóstico fue de 60,5 años (IQR 43-68), siendo la mínima 18 y la máxima 84. De los 41 pacientes, 18 fueron mujeres (43,9%) y 23 hombres (56,1%), siendo las medianas de edad 46 (IQR 29,5-56,5) y 67 (IQR 60-77) respectivamente ( $p < 0,001$ ).

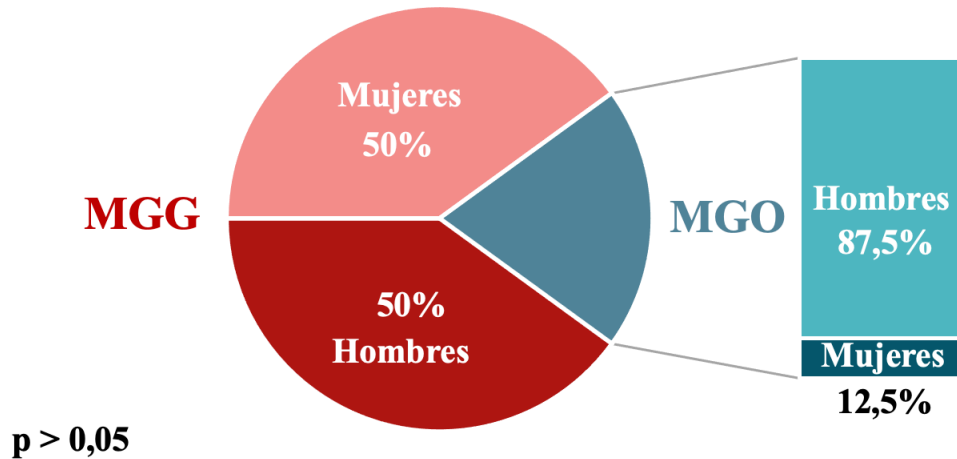
La distribución por décadas se muestra en la *gráfica 1*:



**Gráfica 1. Frecuencia de pacientes por intervalo de edad de diagnóstico**

Predominaron formas de inicio tardío, con 34 casos (82,9%), y mayor proporción de hombres (21, el 61,8% de los tardíos), mientras que, en inicio temprano, 5 (12,2%) eran mujeres y 2 (4,9%) hombres ( $p > 0,05$ ).

En los pacientes con MG puramente ocular (MGO), la mediana de edad de diagnóstico fue de 67,5 (IQR 61,2-78,5), mientras que en generalizada (MGG), fue de 54 (IQR 36-68) ( $p = 0,023$ ).

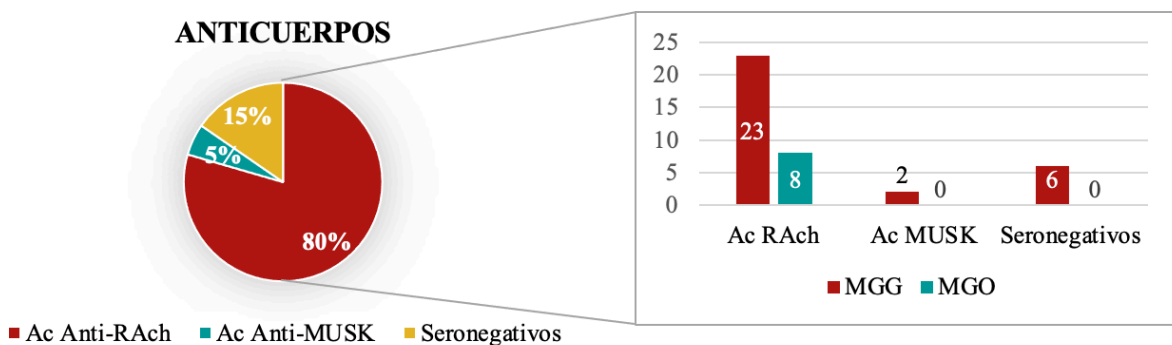


Gráfica 2. Distribución diagnóstica de MG diferenciando por sexo MGO: 8 – MGG: 32

La mediana de edad actual fue de 67 años (IQR 55-76).

### 3.3 ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Respecto a los anticuerpos, 32 fueron positivos para AcAnti-RAch, existiendo una pérdida de un paciente por falta de datos; 2 de ellos AcAnti-MUSK y 6 casos, seronegativos. Se dividieron según diagnóstico ( $p > 0,05$ ):



Gráfica 3. Proporción de positividad de anticuerpos y división según diagnóstico de MG

En el EMG se confirmó la alteración en la transmisión neuromuscular mediante Estimulación Repetitiva (ER) en 34 casos (82,9%) y mediante alteración del Jitter (SFEMG) en 23 (56,1%). Destacar que la ER es más específica, por lo que cuando es

positiva, no sería necesario realizar el Jitter (no obstante, habitualmente se realizan ambos estudios, y en todos los casos patológicos, ya lo habían sido en la ER). Si dividimos según diagnóstico, en MGO la ER fue positiva en 6 de 7 pacientes (85%), mientras que, en MGG, en 27 de 29 (93%) ( $p > 0,05$ ).

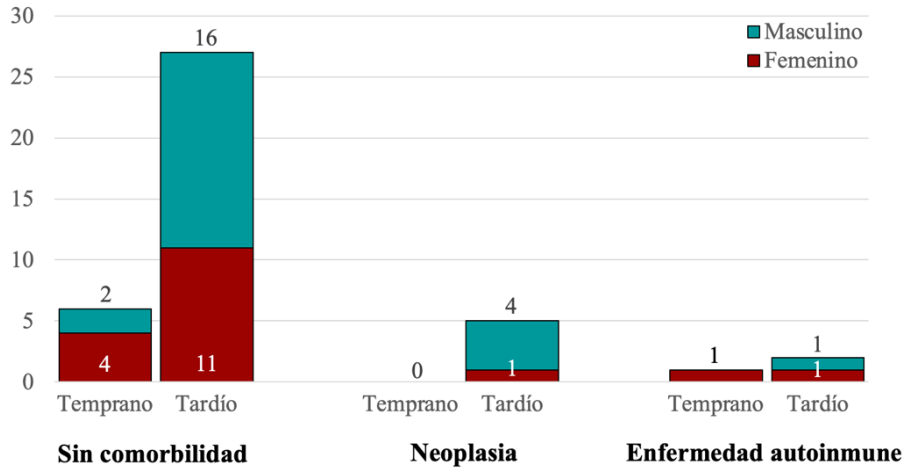
Se realizó TC torácico en todos los pacientes para buscar posibles asociaciones con timoma, detectándose en 3 pacientes (7,3 %), confirmados por anatomía patológica. No se observaron diferencias significativas por tipo de MG (1 ocular y 2 generalizados), sexo (1 mujer y 2 hombres) o comienzo (los tres inicio tardío). La mediana de edad de diagnóstico fue de 61 años (59-67).

La timentomía se llevó a cabo en 12 pacientes (29,3%), 3 de ellos por timoma y 9 por MGG graves, y en este caso sí hubo diferencias significativas por sexo ( $p = 0,01$ ), realizándose en 9 mujeres (75%) y 3 hombres (25%), pero no por tipo de MG o comienzo. La mediana de edad de diagnóstico fue de 34,5 años (26,2-56,7).

### 3.4 ESTUDIO DE COMORBILIDADES

En GenRaRe sólo se recogen las neoplasias (sin incluir timoma) y enfermedades autoinmunes. En la **gráfica 4** se puede observar la asociación de comorbilidades según el inicio de la enfermedad ( $p > 0,05$ ), y sexo ( $p > 0,05$ ). El 80% de los pacientes no tuvieron comorbilidades. En 5 pacientes (12,1%) se diagnosticó una neoplasia asociada: carcinoma escamoso epidérmico, tumor retroperitoneal, tumor trigonomolar, mieloma y cáncer de esófago. En 3 pacientes (7,3%) se asoció a enfermedades autoinmunes: tiroiditis, artritis reumatoide y síndrome antisintetasa.

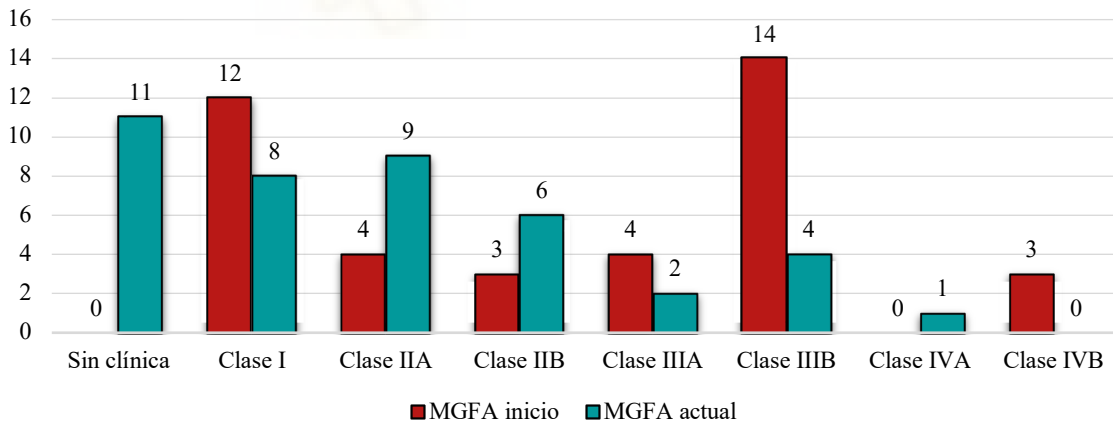




Gráfica 4. Comorbilidades asociadas según inicio y sexo

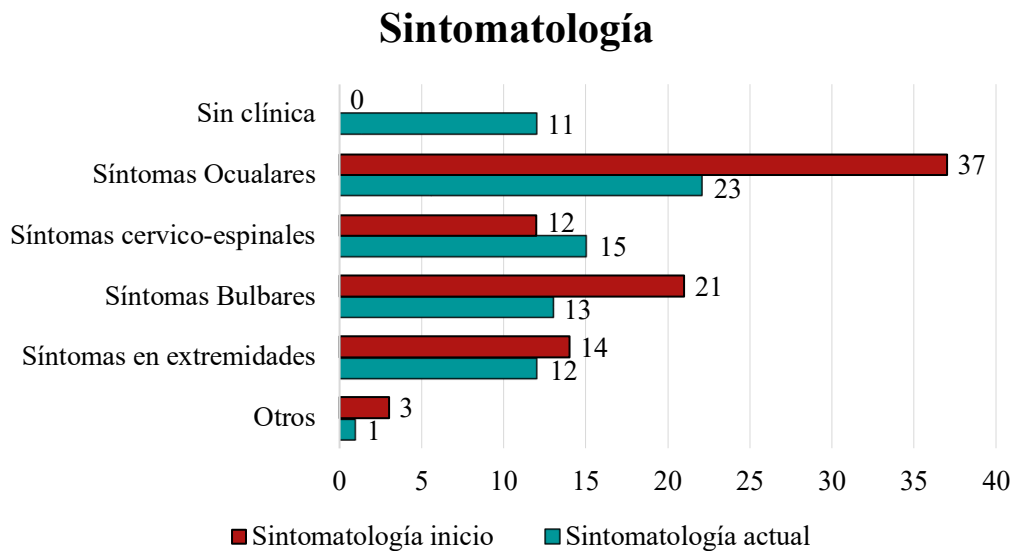
### 3.5 ESTUDIO DE LA SITUACIÓN CLÍNICA

En la siguiente gráfica queda reflejada la situación clínica de los pacientes mediante la clasificación de gravedad de la MGFA, tanto al inicio del diagnóstico como en la actualidad (19).



Gráfica 5. Clasificación de pacientes según gravedad, al inicio y en la actualidad

Además, se recogen todos los síntomas que tenían los pacientes tanto al inicio de la enfermedad como en la actualidad. Un solo paciente podía tener más de un síntoma:



**Gráfica 6. Frecuencia de los síntomas al inicio de la enfermedad y en la actualidad**

Los síntomas se agruparon en: oculares (diplopía y ptosis), síntomas cervice-espinales (debilidad cervical y espinal), bulbares (disfagia, disartria, claudicación mandibular e insuficiencia respiratoria); síntomas de extremidades (debilidad proximal y distal en MMII y MMSS), y otros (parálisis facial, disfonía y atrofia).

En 22 casos (53,7%) fue necesario por lo menos un ingreso por MG, existiendo un paciente del que no se consiguió acceder a la información. Se tuvieron en cuenta los ingresos para el diagnóstico inicial, aquellos por crisis miasténica y para la administración de tratamientos. Hubo una mediana de 1 (IQR 0-1) ingreso por paciente, con un máximo de 70, correspondientes a una paciente refractaria que recibía tratamiento con plasmaféresis cada 3-4 semanas. La mediana de tiempo de ingreso fue 5,5 días (IQR 0-16,25), con un máximo de 350, correspondientes al caso anterior.

La mediana de tiempo de seguimiento fue de 5 años (3-12,7), con un máximo de 36 años, habiendo diferencias significativas por sexo ( $p = 0,037$ ).

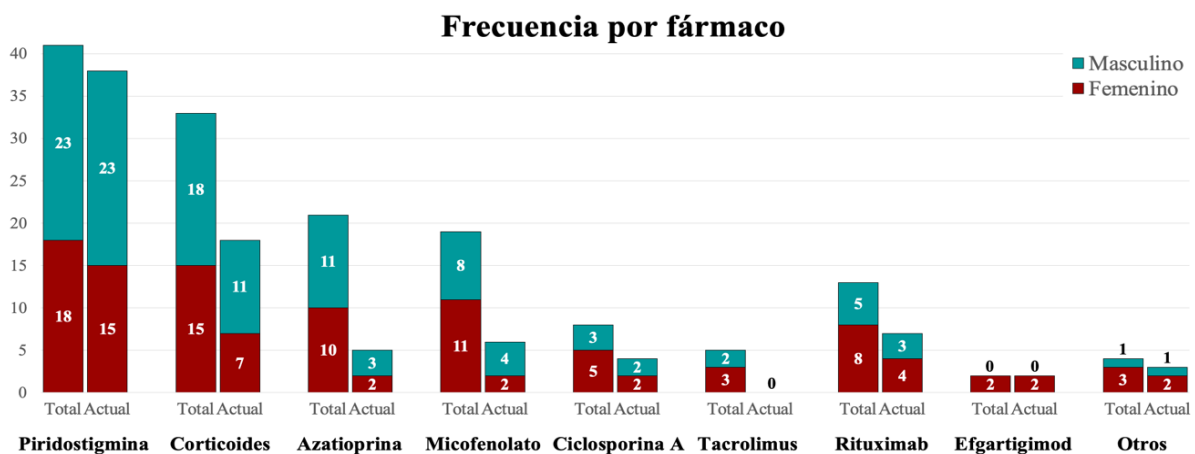
### 3.6 ESTUDIO DEL MANEJO TERAPÉUTICO

Se recoge el número de veces que se ha utilizado cada fármaco a lo largo de la evolución de todos los pacientes (total) y actualmente.

FÁRMACO	TOTAL		ACTUALMENTE	
	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Piridostigmina	41	100%	38	92,7%
Corticoides	33	80,5%	18	43,9%
Azatioprina	21	51,2%	5	12,2%
Micofenolato	19	46,3%	6	14,6%
Ciclosporina A	8	19,5%	4	9,8%
Tacrolimus	5	12,2%	0	0%
Metotrexato	0	0%	0	0%
Rituximab	13	31,7%	7	17%
Efgartigimod	2	4,9%	2	4,9%
Otros *	4	9,8%	3	7,3%

Tabla 2. Frecuencia de uso de fármacos a lo largo de la evolución y en la actualidad. \*Otros: Nipocalimab, Ciclofosfamida y Bortezomib

Se realiza una descripción del uso de fármacos según sexo, no habiendo diferencias significativas en ninguno de ellos salvo para la piridostigmina ( $p = 0,042$ ).



Gráfica 7. Frecuencia por fármaco a lo largo de la evolución y en la actualidad según sexo

Se analizaron los pacientes que tomaron cada fármaco para observar si había diferencias significativas entre el tipo de diagnóstico (MGO y MGG) y entre los anticuerpos. Sólo fueron significativas las diferencias halladas según diagnóstico en el uso de corticoides ( $p = 0,018$ ) y en Micofenolato de Mofetil ( $p = 0,039$ ); según positividad para AcAnti-RAch en el uso de Rituximab ( $p = 0,05$ ); y para AcAnti-MUSK en Azatioprina ( $p = 0,001$ ) y Rituximab ( $p = 0,037$ ).

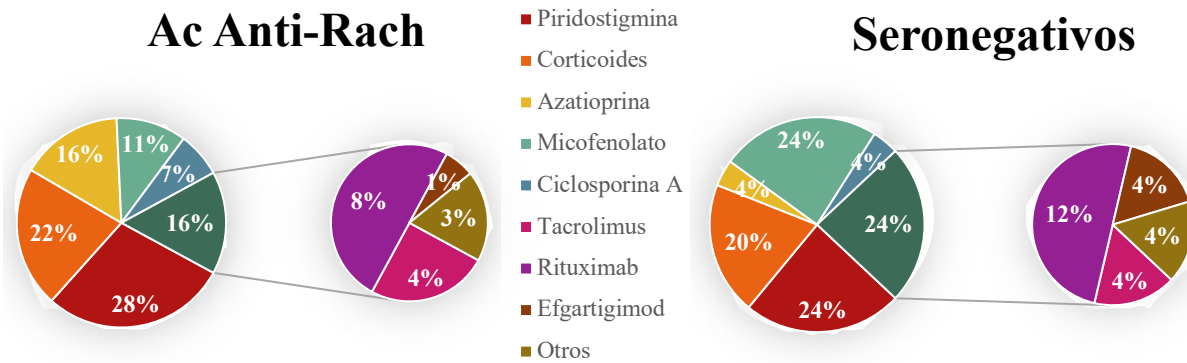
La mediana del total de fármacos usados por pacientes fue de 3 (IQR 2-5), y la de fármacos en la actualidad, 2 (IQR 1-3).

Sólo 5 (16,1%) pacientes fueron tratados exclusivamente con piridostigmina y 4 con piridostigmina y corticoides (12,9%).

VARIABLE	SÓLO PIRIDOSTIGMINA	p valor
Edad diagnóstico Me (IQR)	65 (37,5-65)	> 0,05
Sexo	Femenino: 2 (40%) Masculino: 3 (60%)	> 0,05
Diagnóstico	MGO: 3 (60%) MGG: 2 (40%)	<b>0,017</b>
Comienzo	Temprano: 1 (20%) Tardío: 4 (80%)	> 0,05
Ac Anti-RAch	5 (100%)	> 0,05
MGFA inicio	Clase I: 3 (60%) Clase III B: 2 (40%)	> 0,05
Efectos adversos	0 (0%)	<b>&lt; 0,001</b>

Tabla 3. Características de los pacientes tratados exclusivamente con piridostigmina

Uso de fármacos según anticuerpos:



Gráfica 8. Proporción de fármacos según positividad de anticuerpos. AcAnti-Rach: 32 - Seronegativos: 6

Fue necesario tratamiento de rescate en 26 pacientes (63,4%). En la **Tabla 4** se observan sus características:

VARIABLES	TRATAMIENTO RESCATE	p valor
Diagnóstico	MGO: 1 (3,8%) MGG: 24 (92,3%)	0,001
Sexo	Femenino: 6 (61,5%) Masculino: 10 (38,5%)	0,003
Comienzo	Temprano: 5 (19,2%) Tardío: 21 (80,8%)	> 0,05
Ac Anti-Rach	19 (73,1%)	> 0,05
Ac Anti-MUSK	1 (3,8%)	> 0,05
Objetivo terapéutico	20 (76,9%)	> 0,05

Tabla 4. Características de los pacientes que requirieron tratamiento de rescate

### 3.7 EFECTOS ADVERSOS

Se registraron EA en 28 pacientes (68,3%). Los graves fueron aquellos que derivaron en un ingreso hospitalario o en retirada del tratamiento, el resto se consideraron leves. Algunos son propios del tratamiento anticolinesterásico, es decir, de tipo colinérgico,

causados exclusivamente por piridostigmina, en 6 pacientes (14,6% - 14,6%). Por ese motivo se han considerado aparte y no se incluyen en la tabla. Ocurre lo mismo con los metabólicos, causados sólo por corticoides, en 7 pacientes (17,1%-22,6%).

FÁRMACOS	LEVES		GRAVES
	Gastrointestinales	Otros	Todos
Piridostigmina	1 (2,4% - 2,4%)	0	0
Corticoides	1 (2,4% - 3%)	2 (4,8% - 6,4%)	4 (9,8% - 13%)
Azatioprina	7 (17,1% - 33,3%)	2 (4,8% - 9,5%)	2 (4,8% - 9,5%)
Micofenolato	4 (9,8% - 21%)	2 (4,8% - 10,5%)	1 (2,4% - 10,5%)
Ciclosporina A	2 (4,8% - 25%)	0	2 (4,8% - 25%)
Tacrolimus	4 (9,8% - 80%)	1 (2,4% - 20%)	0
Rituximab	0	3 (7,3% - 27,2%)	1 (2,5% - 9,1%)
Efgartigimod	0	0	0
Tratamiento rescate	1 (2,4% - 3,8%)	2 (4,8% - 7,7%)	3 (7,3% - 11,5%)

**Tabla 5. Efectos adversos por fármaco. Número de casos (porcentaje absoluto - porcentaje relativo según el N.º de veces que se ha usado el fármaco)**

Los efectos graves que se observaron fueron:

- Por corticoides: trastorno psicótico, fractura osteoporótica y empeoramiento clínico.
- Por Azatioprina: pancitopenia severa, cáncer espinocelular, hepatitis B y absceso esternal.
- Por Micofenolato de Mofetil: neumonías e infecciones respiratorias.
- Por Ciclosporina A: aumento de creatinina, cansancio y náuseas.
- Por Rituximab: infección y trombosis de catéter.
- Por el tratamiento de rescate: síndrome meníngeo, HTA, cefalea e hipotensión grave.

La presencia de EA se correlacionó de forma estadísticamente significativa con el N.º de fármacos utilizados en total ( $p = 0,002$ ).

## 4. DISCUSIÓN

### 4.1 ESTUDIO DEMOGRÁFICO

Tal y como corresponde epidemiológicamente a la MG, en la muestra estudiada hay mayor proporción de casos de inicio tardío, lo cual explica la mayor proporción de hombres. Se cumple de forma bastante clara la distribución bimodal típica de la MG, en la que existe un pico de formas de inicio temprano, donde predominan las mujeres, y un pico tardío a partir de los 60, donde predominan hombres, con una diferencia de medianas de edad de diagnóstico de 21 años, estadísticamente significativa (20).

También existieron diferencias significativas entre las medianas de edad en MGO respecto MGG de 13,5 años, siendo diagnosticados de forma más tardía los primeros. Coincide con lo afirmado por numerosos estudios, y seguramente se explica por la mayor asociación entre formas oculares y varones (aunque en nuestra muestra no se observaron diferencias significativas, por un aumento de MGG en hombres, probablemente justificado simplemente por el tamaño de la muestra) (20,21).

### 4.2 ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

En la literatura se recoge una clara relación entre los AcAnti-RAch y la MGG, pero en nuestra serie no se han encontrado diferencias. Seguramente ha sido debido a la alta frecuencia de positividad en nuestros pacientes con MGO comparado con la literatura (20,22) No obstante, la conversión a MGG se da mayoritariamente entre el 1º y el 5º año del diagnóstico, y 4 de nuestros 8 pacientes con MGO comenzaron sus síntomas hace menos de 3 años, y otros dos, hace 5, por lo que cabría la posibilidad de esperar un cambio cercano. Además, la técnica utilizada para la detección de anticuerpos en nuestro departamento es muy sensible (detectando tanto anticuerpos de receptores muscarínicos

como nicotínicos), por lo que puede aumentar la proporción comparada con otros estudios. Por otro lado, probablemente no existan formas seronegativas como tal, sino seropositividad para otros anticuerpos no analizados, como los ya descritos anti-LRP4 o anti-agrin, los cuales siempre se relacionan con formas generalizadas. Que no haya casos seronegativos, y, por tanto, casos en los que haya otros autoanticuerpos diferentes, entre los pacientes MGO se explica por la mencionada asociación de estos anticuerpos con las formas generalizadas.

El porcentaje de AcAnti-MUSK comparado con otras series varía según localización geográfica, pero entra dentro de lo esperado del 10-40% de los seronegativos para AcAnti-RAch (19,5%) que se describe (8).

A pesar de que la literatura asocia la MG con timoma en un 10-15% de los casos, hay series publicadas en las que la cifra es del 7%, coincidente con el estudio actual, y cuya mediana de edad es bastante similar a la nuestra, y superior al resto de artículos. Cuando los pacientes son más mayores, la prevalencia del timoma es más baja, ya que se relaciona con síntomas más graves y precoces. Esto también explica que no se suelen asociar a MGO, que son formas más leves (8,23).

La timectomía fue significativamente más frecuente en mujeres por haber sido diagnosticadas a edades más tempranas, en las que se recomiendan la timectomía incluso ante ausencia de timoma.

#### **4.3 ESTUDIO DE COMORBILIDADES**

Hubo asociación con comorbilidades en un 20% de casos, mientras que la literatura refiere porcentajes cercanos al 25%, pero incluyendo más patologías (11,20). Existió relación con enfermedad autoinmune en la mitad de los pacientes respecto a lo esperado



según una revisión sistemática de todos los trabajos publicados hasta 2010 (13% respecto a 7,3%) (24). Podría estar justificado la predominancia de inicio tardío asociada a hombres en la muestra, ya que las enfermedades autoinmunes están más relacionadas con mujeres. Del mismo modo, explicaría que dentro de las comorbilidades fueran más frecuentes las neoplasias, cuya prevalencia, por lo general, aumenta con la edad.

#### 4.4 ESTUDIO DE LA SITUACIÓN CLÍNICA

La sintomatología más típica de la MG fue la ocular, y por tanto la más frecuente en todas las series (1).

A pesar de este hecho, el 78% de nuestros pacientes tenían una MGG, ya que es completamente dependiente del tiempo de seguimiento, la exhaustividad a la hora de explorarlos (dependiente de observador) y los requerimientos funcionales de los pacientes (ciertos síntomas pueden pasar desapercibidos si el paciente mantiene un estilo de vida sedentario). Por otro lado, los criterios para determinar una MGO son muy estrictos (en ningún momento de su evolución han podido tener otros síntomas aparte de los oculares) mientras que, para la MGG, serían descritos como tal todos los que no cumplan ese criterio, siendo, por tanto, una definición más amplia.

Se llegó al objetivo terapéutico en 34 casos (82,9%), definiéndose este como aquel que permitiera al paciente encontrarse asintomático o con síntomas mínimos. Se considera la situación de síntomas mínimos aquella en la que no hay limitación funcional o en la que sólo hay hallazgos exploratorios que no ocasionan síntomas a los pacientes, de acuerdo con la clasificación PIS (9,25) Coincide con lo recogido en la literatura, ya que lo esperado es que entre el 10-15% de los pacientes sean refractarios al tratamiento (16). En

ningún caso hubo una remisión completa que permitiera permanecer sin ningún tipo de tratamiento. Se analizan las características de estos pacientes:

VARIABLE	OBJETIVO TERAPÉUTICO	p valor
Edad diagnóstico Me (IQR)	61 (40,5-69,25)	> 0,05
Sexo	Femenino: 12 (66,6%) Masculino: 22 (95,6%)	<b>0,014</b>
Situación	Síntomas Mínimos: 23 (56,1%) Asintomáticos: 11 (26,8%)	-
Diagnóstico	MGO: 8 (23,5%) MGG: 25 (73,5%)	> 0,05
Comienzo	Temprano: 5 (14,7%) Tardío: 29 (85,3%)	> 0,05
Tiempo de seguimiento Me (IQR)	5,50 (3-13)	> 0,05
Timoma	3 (8,8%)	> 0,05
Ac Anti-Rach	29 (85,3%)	> 0,05
MGFA inicio	Clase I: 3 (8,8%) Clase III A: 3 (8,8%) Clase III B: 1 (2,9%)	<b>0,025</b>

**Tabla 6. Características de los pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico**

Las diferencias por sexo se justifican por la asociación de gravedad a las mujeres.

Los pacientes con timoma se asociaron a formas más graves, con MGFA iniciales en clase IIIB y IVB, aunque tras el manejo terapéutico, 2 de ellos dejaron de tener clínica y uno de ellos pasó a clase IIA, considerándose cumplimiento del objetivo terapéutico en todos los casos.

En cuanto a los pacientes con AcAnti-MUSK, que se suelen asociar a formas más comprometidas, tuvieron MGFA iniciales de clase II y IIIA, disminuyendo a clase I en uno de los casos y dejando de tener clínica en el otro tras el tratamiento.

Aunque la mayoría consiguió el objetivo y mantienen un buen estado funcional, es necesario recordar que hay que mantenerse alerta ante el peligro de aparición de crisis miasténicas y crear una buena accesibilidad al hospital por si es necesario administrar tratamiento de rescate, lo cual es bastante frecuente.

#### **4.5 ESTUDIO DEL MANEJO TERAPÉUTICO**

La mayoría de pacientes necesitaron inmunosupresión para controlar sus síntomas (87,8%), al igual que todas las series y metaanálisis encontrados (1,11,16).

Los 5 casos que sólo precisaron piridostigmina fueron mayoritariamente hombres y con formas leves habiendo diferencias significativas por sexo. No se usan inmunomoduladores sólo en aquellos casos con MGO pura o MGG muy leve (9).

En los pacientes con AcAnti-MUSK se recomienda comenzar de forma precoz el uso con Rituximab tras una respuesta insatisfactoria al inicio de inmunoterapia, por su demostrada eficacia en estos casos (9).

Los pacientes que necesitaron tratamiento de rescate fueron mayoritariamente mujeres (61,5%) y formas generalizadas (92,3%), con diferencias significativas, de nuevo, debido a estar relacionadas con formas más agresivas.

#### **4.6 EFECTOS ADVERSOS**

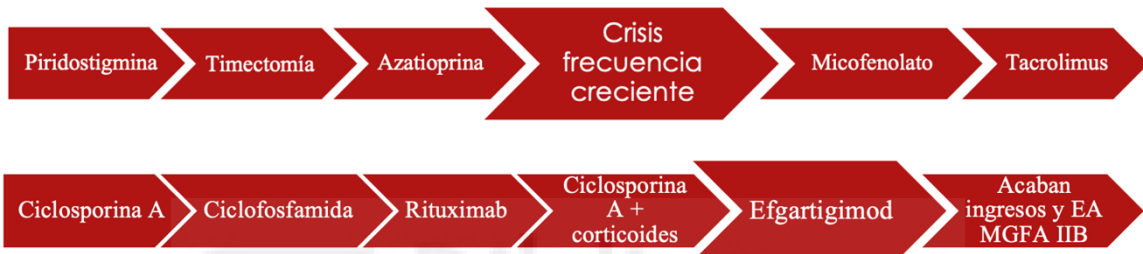
El porcentaje de EA sufridos en nuestro departamento (68,3%) fue ligeramente inferior a lo recogido en otras series, que referían entorno al 75% (21).

El fármaco que más EA causó de forma absoluta fue la Azatioprina, el IS más usado, mientras que los corticoides fueron los que más EA graves causaron. De forma relativa, el que más causó fue el Tacrolimus, aunque ninguno de ellos grave.

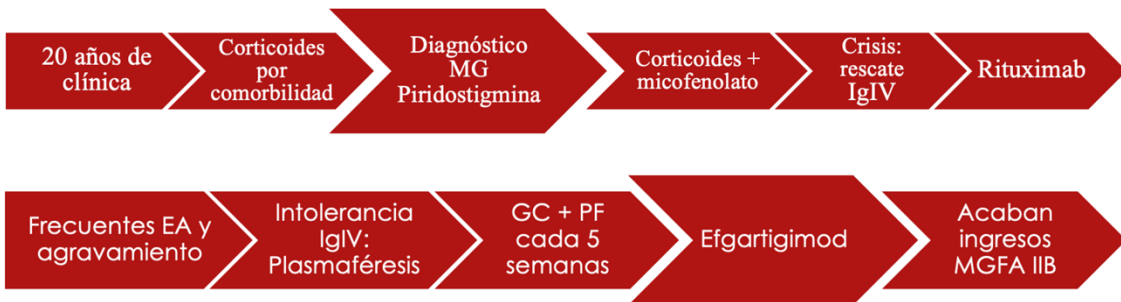
#### 4.7 CASOS ESPECIALES

En este estudio ha habido casos destacados, con mal control sintomático o asociación a síndromes paraneoplásicos, por lo que hemos considerado interesante describirlos.

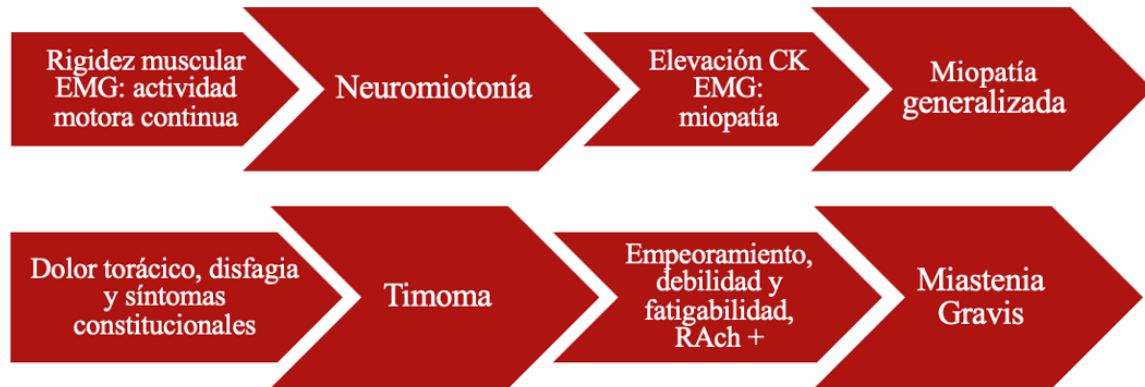
- Mujer de 49 años
- MGG, AcAnti-RAch +
- MGFA inicio: IIB – Evolución hasta IVB
- Seguimiento: 18 años, con frecuentes EA y baja respuesta al tratamiento
- Plasmaféresis cada 4 semanas por crisis



- Mujer de 57 años
- MGG, seronegativa
- MGFA inicio: IIIA – Evolución hasta IVB
- Seguimiento: 3 años, con frecuentes EA y baja respuesta al tratamiento



- Varón de 64 años
- MGG, AcAnti-RAch +
- MGFA inicio: IVB – Actualmente sin clínica
- Seguimiento: 13 años, con timoma y tres síndromes paraneoplásicos (26)



**Gráfica 9. Casos especiales**

#### 4.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio es retrospectivo, de forma que los datos se limitan a los recogidos para la base de datos, no pudiendo introducir nuevas variables.

De esa misma forma, el registro de EA puede encontrarse infravalorado, ya que la recogida de datos se basa en la práctica cotidiana y no en una interrogación sistemática.

Presumiblemente los graves habrán quedado recogidos, pero no necesariamente todos los leves. Por otro lado, puede haberse perdido información previa a la implantación de la historia clínica electrónica.

Otra limitación a tener en cuenta es que las variables clínicas recogen datos de la situación al inicio y al final, pero no pueden tener en cuenta todas las situaciones que suceden en la evolución de cada paciente, a excepción de los datos de cambios de tratamiento, necesidad de ingresos y tratamiento de rescate que quedan bien reflejados en la base.

Por último, para la evaluación de la situación funcional de nuestros sujetos, hemos utilizado la clasificación MGFA, pero existen otras escalas más sensibles y específicas

como el Quantitative Myasthenia Gravis Test (QMG), en la que se realiza una cuantificación del tiempo en el que se produce la fatiga para diferentes grupos musculares; la MGADLS o la MGCS. Estas escalas son más laboriosas y no se realizan en la consulta ordinaria, sólo en pacientes que participan en ensayos clínicos.

#### **4.9 PUNTOS FUERTES**

Este estudio recoge un número considerable de casos de una enfermedad de baja prevalencia y, por tanto, aporta datos interesantes de la población que atendemos.

La elaboración de la base de datos se llevó a cabo por expertos en la patología, recogiendo por tanto los puntos que se consideran importantes para conocer la enfermedad.

También el propio hecho de proceder de una base establecida y nacional permitiría ampliar la muestra con más pacientes del propio departamento, pero también del resto del país, llegando a un número de pacientes que permitiera sacar más conclusiones.

#### **4.10 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

Completar el estudio con los aproximadamente 100 pacientes en seguimiento en el departamento para obtener conclusiones más robustas.

Diseñar, con la información obtenida, un estudio prospectivo con objetivos similares a este estudio que podría constituir un trabajo para tesis doctoral, siguiendo en consulta una sistemática protocolizada y una exploración física exhaustiva, evitando el sesgo de recuerdo.

## 5. CONCLUSIONES

- Las características de la muestra estudiada, en que predominan formas de inicio tardío de la enfermedad, determinan muchas de las variables analizadas. Esto es un hecho común en muchas de las series publicadas.
- La situación global de los pacientes tratados con IS parece adecuada, ya que más del 80% de ellos ha conseguido una situación clínica de síntomas mínimos.
- El porcentaje de casos refractarios fue inferior al 20%, relacionándose más con sexo femenino y con formas de inicio más severas, por lo que en aquellos que cumplan estas características se deberían plantear nuevos algoritmos terapéuticos que puedan mejorar su pronóstico.
- Los efectos adversos, aunque frecuentes, no fueron graves en la mayoría de casos. Su presencia se correlaciona con el número de fármacos utilizados, por lo que sería razonable subir un escalón terapéutico antes que tratar con politerapia.
- Los nuevos tratamientos para la MG tendrán que demostrar en la práctica clínica real que consiguen mejores resultados con un menor porcentaje de efectos secundarios y a un coste razonable.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Salari N, Fatahi B, Bartina Y, Kazeminia M, Fatahian R, Mohammadi P, et al. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med.* 2021;19(1):1–23.
2. Such-Díaz A. Uso de fármacos asociados a agravamiento de síntomas en pacientes con Miastenia Gravis. Influencia en la sintomatología de la enfermedad. *FARMIGRA.* 2019.
3. Menéndez AP. 2 de junio: Día Nacional contra la Miastenia Gravis. *Sociedad Española de Neurología.* 2019;7–25.
4. Martínez Torre S, Gómez Molinero I, Martínez Girón R. Puesta al día en la Miastenia Gravis. *Semergen [Internet].* 2018;44(5):351–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.01.003>
5. Schneider-Gold C, Gilhus NE. Advances and challenges in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14(X):1–12.
6. Giraldo LM, Duque C, Uribe CS, Hernández OH. Síntomas de miastenia grave en un paciente con antecedente de timectomía por timoma invasor. *Biomedica.* 2015;35(4):475–9.
7. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *The Lancet.* 2001 Jun;357(9274):2122–8.
8. Díaz Marín C. Epidemiología y características clínicas de la Miastenia Gravis en la Marina Baixa, Alicante. *Universidad Miguel Hernández.* 2013;5:98.



9. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Vol. 96, Neurology. 2021. 114–122 p.
10. Lascano AM, Lalive PH. Update in immunosuppressive therapy of myasthenia gravis. Autoimmun Rev. 2021;20(1).
11. Pasqualin F, Guidoni S V., Ermani M, Pegoraro E, Bonifati DM. Outcome measures and treatment effectiveness in late onset myasthenia gravis. Neurol Res Pract. 2020;2(1).
12. Tannemaat MR, Verschuuren JJGM. Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis: Towards treatment without corticosteroids. Neuromuscular Disorders. 2020;30(2):111–9.
13. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. Curr Opin Rheumatol. 2008 Mar;20(2):131–7.
14. Sanders DB, Wolfe GI, Narayanaswami P, Benatar M, Evoli A, Gilhus N, et al. Developing treatment guidelines for myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):95–101.
15. Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezanian K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. J Clin Med. 2022;11(6).
16. Cortés-Vicente E, Álvarez-Velasco R, Pla-Junca F, Rojas-García R, Paradas C, Sevilla T, et al. Drug-refractory myasthenia gravis: Clinical characteristics, treatments, and outcome. Ann Clin Transl Neurol. 2022;9(2):122–31.

17. Rodolico C, Nicocia G, Damato V, Antonini G, Liguori R, Evoli A. Benefit and danger from immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurological Sciences*. 2021;42(4):1367–75.
18. Menon D, Barnett C, Bril V. Novel Treatments in Myasthenia Gravis. *Front Neurol*. 2020;11(June):1–12.
19. Garcia-Garcia J, Díaz-Maroto I, Martínez-Martín A, Pardal-Fernández JM, Segura T. Descripción de una serie de pacientes con miastenia gravis refractaria. *Neurología*. 2020 Nov;1(1):1–11.
20. Aguirre F, Villa AM. Miastenia gravis: Registro de 190 casos en un centro único. *Medicina (B Aires)*. 2020;80(1):10–6.
21. Díaz-Maroto I, García-García J, Sánchez-Ayaso PA, Alcahut-Rodríguez C, González-Villar E, Pardal-Fernández JM, et al. Miastenia gravis ocular y factores asociados al desarrollo de una generalización secundaria: descripción de una serie española. *Neurología*. 2020;38.
22. Hendricks TM, Bhatti MT, Hodge DO, Chen JJ. Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population-Based Study. *Am J Ophthalmol*. 2019;205:99–105.
23. Pedersen EG, Hallas J, Hansen K, Jensen PEH, Gaist D. Identifying patients with myasthenia for epidemiological research by linkage of automated registers. *Neuroepidemiology*. 2011;37(2):120–8.
24. Mao ZF, Yang LX, Mo XA, Qin C, Lai YR, He NY, et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: A systematic review. *International Journal of Neuroscience*. 2011;121(3):121–9.

25. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Neurology*. 2000;55(1):16–23.
26. Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine JCG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(4).



## ANEXO 1. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA MGFA

<b>Clase I</b>	Debilidad exclusivamente ocular
<b>Clase II</b>	<p>Debilidad leve de otros músculos que no sean oculares, pudiendo existir afectación ocular de cualquier intensidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A: predomina la debilidad en musculatura axial y/o de extremidades. Puede aparecer debilidad de musculatura orofaríngea, pero de menor grado.</li> <li>- B: predomina la debilidad de la musculatura orofaríngea o respiratoria. Puede aparecer en menor o igual medida afectación axial o de extremidades.</li> </ul>
<b>Clase III</b>	<p>Debilidad moderada de otros músculos que no sean oculares, pudiendo existir afectación ocular de cualquier intensidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: predomina la debilidad en musculatura axial y/o de extremidades. Puede aparecer debilidad de musculatura orofaríngea, pero de menor grado.</li> <li>• B: predomina la debilidad de la musculatura orofaríngea o respiratoria. Puede aparecer en menor o igual medida afectación axial o de extremidades.</li> </ul>
<b>Clase IV</b>	<p>Debilidad grave de otros músculos que no sean oculares, pudiendo existir afectación ocular de cualquier intensidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: predomina la debilidad en musculatura axial y/o de extremidades. Puede aparecer debilidad de musculatura orofaríngea, pero de menor grado.</li> <li>• B: predomina la debilidad de la musculatura orofaríngea o respiratoria. Puede aparecer en menor o igual medida afectación axial o de extremidades.</li> </ul>
<b>Clase V</b>	Necesidad de intubación con o sin ventilación mecánica.

## ANEXO 2. APROBACIÓN DEL CEIC



Sant Antoni Ma Claret, 167 · 08025 Barcelona  
Tel. 93 291 90 00 · Fax 93 291 94 27  
e-mail: santpau@santpau.cat  
www.santpau.cat

### DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

**Doña Milagros Alonso Martínez**, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de la Fundació de Gestió Sanitària del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona,

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la **modificación** propuesta por el promotor, al estudio abajo referenciado:

TITULO: Registro de Enfermedades Genéticas y de Baja Prevalencia (GenRaRe).		
PROMOTOR: CONSORCIO CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED (CIBER)		
CÓDIGO	Nº EudraCT	Ref. HSCSP
IIBSP-BAS-2013-101	NO PROCEDE	13/056/1443

Consistente en:

Modificación relevante Nº 4

**PROTOCOLO v 5. Fecha: 09-06-2020.**

Y emite: **INFORME FAVORABLE**

**SANT PAU**

Lo que firmo en Barcelona, a 25 de junio de 2020.

  
  
Dra. Milagros Alonso Martínez

COMITÈ D'ÈTICA D'INVESTIGACIÓ  
AMB MEDICAMENTS (CEIm)

## ANEXO 3. APROBACIÓN COIR



### INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 17/02/2023

Nombre del tutor/a	Ángel Pérez Sempere
Nombre del alumno/a	Raquel Marcos Conca
Tipo de actividad	1. Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Respuesta clínica al tratamiento con inmunosupresores en pacientes con Miastenia Gravis (FAISMIAC)
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	230214130950
Código de Investigación Responsable	<b>TFG.GME.ÁPS.RMC.230214</b>
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Respuesta clínica al tratamiento con inmunosupresores en pacientes con Miastenia Gravis (FAISMIAC)** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Secretario del CEII  
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán  
Presidente del CEII  
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de

#### ANEXO 4. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL ESTUDIO

- **AC:** Anticuerpos
- **ACm:** Anticuerpos monoclonales
- **Ac Anti-LRP4:** Anti-lipoproteína de baja densidad relacionada con el receptor de proteína 4
- **Ac Anti-RAch:** Anticuerpos Anti Receptor de Acetilcolina
- **Ac Anti-MUSK:** Anticuerpos anti-receptor específico muscular de tirosina- quinasa
- **CEIm:** Comité de Ética de Investigación con medicamentos
- **CIBER:** Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red
- **DS-HGUADB:** Departamento de Salud del Hospital General Universitario de Alicante Doctor Balmis
- **EA:** Efectos Adversos
- **GC:** Glucocorticoides
- **GenRaRe:** Registro de Enfermedades Genéticas y de Baja Prevalencia
- **HTA:** Hipertensión Arterial
- **Ig IV:** Inmunoglobulinas Intravenosas
- **IQR:** Rango Intercuartílico
- **IS:** Inmunosupresor
- **MG:** Miastenia Gravis
- **MG-ADLS:** Miastenia Gravis Activities of Daily Living Scale
- **MGCS:** Miastenia Gravis Composite Scale
- **MGG:** Miastenia Gravis Generalizada
- **MGO:** Miastenia Gravis Ocular

- **MGFA:** clasificación de la Miastenia Gravis según la Fundación Americana de Miastenia
- **PF:** Plasmaféresis
- **PIS:** Post-intervention Status
- **QMG test:** Quantitative Myastenia Gravis Test
- **MMII y MMSS:** Miembros Inferiores y Miembros Superiores
- **SFEMG:** single-fibre electromyography (electromiografía de fibra única, Jitter)
- **UMH:** Universidad Miguel Hernández de Elche.

