



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

“Utilidad de la determinación de anticuerpos anti receptor de acetilcolina y medición de variables clínicas en la detección precoz de Miastenia Gravis en pacientes con mononeuropatía oculomotora aislada en una consulta de Neurooftalmología.”

Alumno: Morales de la Prida, Moisés

Firma:

Tutor: Díaz Marín, Carmina

Firma:

Curso: 2017-2018



RESUMEN

Introducción: La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta a la unión neuromuscular. La debilidad muscular fluctuante con fatigabilidad es el signo característico de esta patología. La miastenia gravis ocular (MGO) manifestada como ptosis y/o diplopía binocular es la forma más común de inicio de la MG. Dada la frecuente y rápida progresión de MGO a miastenia gravis generalizada (MGG), el diagnóstico precoz de la MGO tiene gran importancia e implicaciones terapéuticas y pronósticas. Sin embargo, a menudo el cuadro se presenta de forma ambigua dificultando, junto con la ausencia de un gold estándar diagnóstico, la detección precoz con los riesgos que ello conlleva.

Hipótesis: La medición de variables clínicas y la determinación de anticuerpos anti receptor de acetilcolina (Ac ARACH) a todos los pacientes con diplopía binocular aislada en una consulta de Neuroofatlmología permite el diagnóstico precoz de la MG.

Objetivo principal: Identificar variables que nos puedan ayudar en el diagnóstico precoz de la MG en pacientes con diplopía binocular aislada.

Diseño: Estudio analítico observacional de casos y controles anidado en una cohorte, que abarcará un periodo de 3 años (entre 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2021). Al finalizar el seguimiento se compararán el grupo casos (pacientes con diplopía binocular aislada y diagnóstico final de MG) con el grupo control (pacientes con diplopía binocular aislada sin diagnóstico de MG).

Ámbito: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) y centro de especialidades Doctor Quesada de Murcia.

Sujetos: Pacientes sin restricción de edad con diplopía binocular aislada sin diagnóstico previo de MG ni evidencia de otra causa alternativa de diplopía diagnosticada en los servicios de urgencias, consultas y urgencias oftalmológicas, y en cualquier ámbito de la neurología en los centros indicados.

Palabras clave: Miastenia gravis ocular, diplopía binocular aislada, diagnóstico precoz, anticuerpo anti receptor de acetilcolina.

ABSTRACT

Introduction: Myasthenia gravis (MG) is a chronic autoimmune disease that affects the neuromuscular junction. The characteristic sign of this pathology is fluctuating muscular weakness with fatigability. Ocular myasthenia gravis (OMG) manifested as ptosis and / or binocular diplopia is the most common form of MG onset. Due to the frequent and rapid progression from OMG to generalized myasthenia gravis (GMG), the early diagnosis of OMG has important therapeutic and prognostic implications. However, the ambiguity of symptoms presentation and the absence of a gold standard diagnostic test makes early detection difficult.

Hypothesis: The measurement of clinical variables and the determination of antibodies against acetylcholine receptor (AChR-Ab) to all patients with isolated binocular diplopia in a Neuroofatlmology clinic allows the early diagnosis of MG.

Principal Objective: To identify variables that could help in the early diagnosis of MG in patients with isolated binocular diplopia.

Design: Observational analytical study of nested case-control during 3 years (between January 1st, 2019 and December 31st, 2021). At the end of the follow-up period, the case group (patients with isolated binocular diplopia and final diagnosis of MG) will be compared with the control group (patients with isolated binocular diplopia without diagnosis of MG).

Settings: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) and Doctor Quesada specialty center of Murcia.

Subjects: Patients with isolated binocular diplopia diagnosed in the emergency, ophthalmological or neurological services without previous diagnosis of MG or evidence of another alternative cause of diplopia.

Key words: Ocular myasthenia gravis, isolated binocular diplopia, early diagnosis, acetylcholine receptor antibody.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
Descripción del problema.	5
Estado actual de la cuestión.	8
Justificación del interés científico del tema elegido.	10
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
Diseño del estudio	12
Lugar	12
Tiempo de ejecución	12
Sujetos	13
Variables a estudio	14
Recogida de variables	17
Análisis de los datos	18
Dificultades y limitaciones	20
ASPECTOS ÉTICOS	21
PLAN DE TRABAJO	22
Etapas de desarrollo del estudio y cronograma de actividades	22
Equipo investigador	24
Experiencia del equipo investigador	24
Medios disponibles para la realización del proyecto	25
UTILIDAD Y APLICABILIDAD PRÁCTICA	26
PRESUPUESTO	27
Gastos en Personal	27
Gastos de Ejecución	27
Gasto Total	28
BIBLIOGRAFÍA	29
ANEXOS	31

INTRODUCCIÓN

Descripción del problema.

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular autoinmune crónica caracterizada por la debilidad y fatigabilidad de los músculos estriados/esqueléticos. Fue descrita por primera vez por Thomas Willis en 1672 en su libro “De anima Brutorum” (1), aunque es posible que en una carta del doctor John Maplet de Bath a un compañero de trabajo en 1658 se describiese un caso de un niño de 7 años con dicha patología, recibió su nombre en 1899. El nombre hace referencia una de las características principales de la enfermedad porque *Miastenia* proviene una palabra latina que significa debilidad muscular, y *Gravis*, del griego grave o severo.

La enfermedad, de etiología desconocida, afecta a la transmisión del impulso nervioso en la unión neuromuscular necesario para la contracción muscular (2). La unión neuromuscular está formada por tres regiones (3): una presináptica constituida por la región terminal del axón de la motoneurona que contiene las vesículas con el neurotransmisor, la acetilcolina (ACh); el espacio intersináptico al cual se libera la ACh y en el que, entre otros componentes, se encuentra la enzima Acetilcolinesterasa, que hidroliza el neurotransmisor; y la región postsináptica o membrana postsináptica, membrana basal de la fibra muscular con múltiples vellosidades en las cuales se encuentran los receptores de la acetilcolina (RACh), así como la quinasa específica del músculo (Musk) que mantiene agrupados los RACh, entre otras estructuras.

En condiciones normales, el impulso nervioso/potencial de acción llega por el axón de la motoneurona presináptica hasta la región terminal provocando la apertura de canales de calcio que, al entrar, provocan la liberación de la ACh al espacio sináptico. Posteriormente, el neurotransmisor se une al RACh de las vellosidades de la membrana postsináptica generando un potencial de placa terminal por la entrada de cationes, que provoca la apertura de canales de calcio-voltaje dependiente y, con la entrada de calcio, la contracción muscular (2, 3)

En los pacientes con MG encontramos que el número de RACh se encuentra significativamente disminuido y el espacio sináptico y la membrana postsináptica estructuralmente modificadas (4-5). Además, hasta en un 85% de los casos encontramos anticuerpos contra/anti el RACh (AC ARCh) que favorecen la degradación o bloquean

la unión del neurotransmisor a los mismos (6); y en un 30-40% de las MG seronegativas pueden encontrarse anticuerpos anti Musk (Ac AMusk) (7) y frente a otras estructuras. Estos autoanticuerpos, actuando sobre una unión neuromuscular estructuralmente disfuncional, son los responsables de la dificultad de la transmisión del impulso nervioso a nivel postsináptico, y de la clínica consiguiente.

La MG se trata de una enfermedad poco frecuente con una incidencia en torno 5-30 casos/millón de habitantes y una prevalencia de 100-200 casos/millón de habitantes, aunque la mayoría de los estudios coinciden en que se encuentra infraestimada (2, 8). Tradicionalmente considerada más frecuente en mujeres, en la actualidad presenta dos picos epidemiológicos (a los 30 y a los 50 años de edad), siendo más frecuente en mujeres antes de los 40 años y en hombres a partir de los 50 años convirtiéndose, en valores absolutos, en una enfermedad más prevalente en hombres (9).

La debilidad muscular con fatigabilidad, es decir, que aparece o empeora al realizar repetitivamente el movimiento de un músculo o mantener su acción, y que fluctúa a lo largo del día, es el signo característico de esta patología. El inicio del cuadro suele ser progresivo, aunque en ocasiones, favorecido por cirugías, traumatismos, infecciones o fármacos (D-penicilamina, toxina botulínica, quinolonas, aminoglucósidos, etc.), puede aparecer de forma brusca (2). La musculatura ocular extrínseca es la más frecuentemente afectada de inicio (hasta un 66% de los casos) y a lo largo del curso de la enfermedad (80-90% de los pacientes), seguida de la musculatura facial y bulbar. Posteriormente se encuentra la afectación de la musculatura cervical y de las extremidades, con mayor predilección por la musculatura proximal y de las extremidades superiores. La afectación de la musculatura respiratoria es menos frecuente pero potencialmente mortal y puede aparecer hasta en un tercio de los pacientes a lo largo de la historia natural de la enfermedad (2,10). Según la musculatura afectada, la edad de presentación, la presencia de autoanticuerpos, etc. podemos distinguir distintas formas clínicas: miastenia gravis ocular (MGO), MG Bulbar y/o facial, MG generalizada (MGG), crisis miasténica, MG neonatal transitoria (MGNT), síndromes miasténicos congénitos (SMC), MG seronegativa con Ac AMusk, ... Como clasificación clínica, una de las más extendida y aceptada, es la de Osserman que tiene en cuenta los grupos musculares afectados, la velocidad de instauración y la gravedad (11). A primeros de siglo la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) elaboró una nueva clasificación (12) (tabla 1).

Osserman- Genkins		Myasthenia Gravis Foundation of America	
Clase	Definición	Clase	Definición
I	Limitada a región ocular	I	Limitada a región ocular
II	A Generalizada leve: sin compromiso respiratorio	II	Músculos diferentes a los oculares, compromiso ocular de cualquier gravedad
	B Generalizada moderada grave: con mayor compromiso bulbar		A Leve: compromiso de predominio apendicular, axial o de ambos
III	Aguda respiratoria: compromiso bulbar, axial y de extremidades, con debilidad respiratoria	B Leve: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o ambos	
		III A Moderada: compromiso de predominio apendicular, axial o ambos	
IV	Grave tardía: compromiso general progresivo	B Moderada: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o de ambos	
		IV A Grave: compromiso de predominio apendicular, axial o de ambos	
V	Asistencia respiratoria mecánica	B Grave: compromiso de predominio bulbar, respiratorio o de ambos	
		V Intubación, con asistencia respiratoria mecánica o sin ella	

Tabla 1: Clasificaciones de Osserman y Genkins y de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA).

La sintomatología ocular es la forma más frecuente de presentación y puede preceder en meses a la afectación de otros músculos. La MGO con afectación aislada de la musculatura ocular es, por tanto, la forma clínica más frecuente de inicio. La ptosis uni o bilateral asimétrica con fatigabilidad y que empeora a lo largo del día es el síntoma más frecuente, y suele acompañarse de diplopía (2º síntoma más frecuente) por oftalmoparesia/mononeuropatía oculomotora. Hasta un 66% de los pacientes presentaran ambos síntomas, menos de un 10% ptosis aislada y en torno a un 30% diplopía aislada (13). No hay afectación pupilar ni de la acomodación.

Aunque sobre todo durante los primeros meses pueden existir remisiones espontaneas, el 80% de los pacientes con MGO acaba progresando a MGG: un 20% durante el primer mes, un 48% en los 6 primeros meses y un 12% después del año. Si se superan los 2 años lo más probable es que no se generalice (14).

La ptosis y/o diplopía fluctuante con fatigabilidad, con acomodación y respuesta pupilar a la luz normales son muy indicativas de MGO, pero en muchas ocasiones la forma de presentación es más ambigua o incompleta dificultando el diagnóstico. Dada la frecuente y rápida progresión de MGO a MGG, el diagnóstico precoz de la MGO tiene gran importancia e implicaciones terapéuticas y pronósticas (13).

Estado actual de la cuestión.

A pesar de que han existido varios intentos para establecer unos criterios diagnósticos para la MG, en la actualidad carecemos aún de ellos y no disponemos de ningún Gold Standard para su confirmación diagnóstica. El diagnóstico se apoya en una historia clínica y exploración sugestivas (debilidad muscular fluctuante y con fatigabilidad) junto con una serie de hallazgos en test físicos/farmacológico, electromiográficos y/o presencia de determinados autoanticuerpos (2, 13-15).

- Test del edrofonio o de Tensilon: consiste en la administración de bromuro de edrofonio, un fármaco inhibidor de la acetilcolinesterasa (anticolinesterásico) de acción rápida (30 segundos) y vida media corta (5-10 minutos) (15). Al inhibir la enzima acetilcolinesterasa (que hidroliza la Ach) aumenta la concentración de neurotransmisor en la unión sináptica facilitando su unión con los RAch disponibles y la contracción muscular. Si durante el primer minuto tras administrarlo se produce una mejoría en algún signo objetivo como la ptosis, se considera positivo. Si no, puede probarse con dosis crecientes hasta máximo 10 mg. Tiene una alta sensibilidad (hasta del 90%) pero baja especificidad con falsos positivos (16). Contraindicado en asmáticos y pacientes con alteración del ritmo cardiaco.
- Test del hielo: tras aplicar hielo durante 2 minutos sobre el párpado ptósico, esta mejora. Tiene alta sensibilidad (89%) pero poca especificidad. Útil si test del edrofonio negativo o contraindicado.
- Pruebas electrodiagnósticas (17):
 - ✓ Estimulación nerviosa repetitiva (ENR) a baja frecuencia (2-3 Hz): se estimula de forma reiterada el nervio que inerva a uno de los músculos sintomáticos y se analiza como varía el potencial de acción de las fibras musculares estimuladas. Si la amplitud se reduce más de un 10% entre el primer y el cuarto o quinto estímulo se considera positivo. En la MGG cuando se realiza sobre musculatura proximal de extremidades tiene una sensibilidad en torno al 75-80% (18). En la MGO tiene una sensibilidad pobre, con una especificidad alta.
 - ✓ Electromiografía de fibra simple o aislada (SFEMG): se estimula un axón y se analiza el tiempo que tarda en aparecer el potencial de placa terminal en una fibra muscular aislada. Se compara el tiempo que tarda

en aparecer el potencial en 2 fibras musculares de una misma unidad motora. La variabilidad (jitter) traduce inestabilidad de la transmisión neuromuscular. Cuando el jitter es mayor del normal en más de 2 pares de fibras musculares (se estudian 20), es decir, el jitter es mayor del 10%, es positivo y nos informa de anomalía de la transmisión. Si es positivo no confirma el diagnóstico, pero si el jitter es normal en un músculo débil, descarta anomalía de la unión neuromuscular como origen. La sensibilidad y especificidad de la SFEMG en la MGG es elevada (62 al 98%), disminuyendo significativamente en la MGO (14, 19-20).

- Autoanticuerpos en suero:
 - ✓ Ac ARAch (2, 6): son positivos casi en el 100% de las MG con timoma, en el 85% de las MGG y en torno al 50% de las MGO. Pueden ser negativos en los primeros meses y positivizarse después, por lo que, si son negativos, se recomienda repetirlos entre los 6-12 meses del inicio de los síntomas. La positividad de los anticuerpos junto con una clínica compatible nos confirma el diagnóstico, pero la negatividad de los mismos no permite descartarlo. Los anticuerpos positivos, sin clínica, no son diagnóstico de MG, pues existen falsos positivos (enfermedad hepática autoinmune, artritis reumatoide, lupus eritematosos sistémico, ...) (14).
 - ✓ Ac AMusk: positivos en un 10% de las MG y en torno a un 40% de las MG seronegativas (7).
 - ✓ Existen otros autoanticuerpos menos frecuentes (contra el músculo estriado, contra la proteína 4 del receptor lipoproteico de baja densidad-LRP4, contra la agrina, etc.) (21).
 - ✓ Además, algunas MG seronegativas lo son porque, aun teniendo Ac ARAch, estos son de baja afinidad y no pueden ser detectados por los métodos habituales, precisando técnicas especiales de laboratorio e incluso cultivos celulares (21).

De las anteriores pruebas, por orden de sensibilidad, los tres más importantes son: SFEMG, seguido de los Ac ARAch y, por último, la ENR.

- Otras pruebas recomendadas: dada la relación de la MG con alteraciones tóxicas y con otras enfermedades autoinmunes se recomienda realizar tomografía

computerizada (TAC) o resonancia magnética (RM) de tórax para valorar las anomalías tímicas, estudio de la función tiroidea por la relación con las alteraciones tiroideas y porque estas pueden empeorar el cuadro, así como analítica con cribado de otras enfermedades autoinmunes. Además, si fuese a iniciarse tratamiento inmunosupresor, se recomienda Mantoux para descartar contacto con tuberculosis.

Justificación del interés científico del tema elegido.

La sintomatología ocular (ptosis, diplopía por oftalmoparesia, ...) es la forma más común de inicio de la MG. Como hemos visto, la MGO progresa en un alto porcentaje a MGG y lo hace sobre todo durante los primeros meses. Cuando se presenta con el cuadro clínico típico de ptosis y/o diplopía fluctuante y con fatigabilidad, la orientación diagnóstica es fácil, a pesar de que los test tengan menor rentabilidad en la MGO.

Sin embargo, a menudo los cuadros son más ambiguos y/o incompletos dificultando el diagnóstico. Cuando el síntoma de debut es una diplopía aislada secundaria a una mononeuropatía aislada de un oculomotor, esta paresia aislada unida a la ausencia de otros síntomas típicos de la enfermedad hace que la sospecha de una enfermedad neuromuscular sea baja, retrasándose con ello el diagnóstico y exponiéndose a los riesgos del diagnóstico tardío como la generalización de la enfermedad antes del diagnóstico, la presencia no sospechada de miastenia gravis neonatal transitoria (por la ausencia de diagnóstico materno) o, posiblemente lo más importante, la exposición a fármacos que pueden agravar la sintomatología presente o desencadenar sintomatología nueva e incluso crisis miasténicas, con afectación de musculatura respiratoria, potencialmente mortales.

Por todo ello, consideramos que es de gran importancia mejorar en el diagnóstico precoz de estas formas de MGO incompletas o atípicas, sobre todo en las que debutan con diplopía binocular aislada por ser estas en las que la sospecha es más baja. Creemos que nuestro estudio puede aportar nueva evidencia en este cometido.

HIPÓTESIS

La medición de variables clínicas y la determinación de anticuerpos anti receptor de acetilcolina (Ac ARACH) a todos los pacientes con diplopía binocular aislada en una consulta de Neuroofatlmología permite el diagnóstico precoz de la miastenia gravis (MG).

OBJETIVOS

- Objetivo principal: Identificar variables que nos puedan ayudar en el diagnóstico precoz de la MG en pacientes con diplopía binocular aislada mediante la evaluación de variables clínicas y la determinación de Ac ARACH a todos los pacientes con diplopía binocular aislada en una consulta de Neuroofatlmología (determinando si existen diferencias estadísticamente significativas en las variables recogidas entre los sujetos con diplopía binocular aislada que tras el seguimiento son diagnosticados de MG y los que son diagnosticados de la misma).

- Objetivos secundarios:

- Conocer la características clínico-demográficas de los pacientes con diplopía binocular aislada.
- Determinar si alguna variable clínica-demográfica se relaciona con mayor positividad de Ac ARACH.
- Determinar el porcentaje de positividad de Ac ARACH en los sujetos con diagnostico final de MG, y el porcentaje en los subgrupos de MGG y MGO.
- Determinar el porcentaje de MGO que se generalizan durante el primer, los tres, seis y doce primeros meses, así como el tiempo que transcurre hasta la generalización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Con el objetivo de responder a nuestra pregunta planteamos un estudio analítico observacional de casos y controles anidado en una cohorte, que abarcará un periodo de aproximadamente 3 años (entre 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2021).

Lugar

Se evaluará y realizará seguimiento a los pacientes en la consulta de Neuroofatlmología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA)

Los servicios de Urgencias, consultas y urgencias Oftalmológicas, así como los distintos ámbitos (urgencias, hospitalización y consultas externas) del servicio de Neurología del HCUVA y del Centro de Especialidades Doctor Quesada (dependiente del HCUVA) serán los departamentos y lugares donde se seleccionará la cohorte (pacientes con diplopía binocular aislada) que se remitirá a la consulta de Neurooftalmología.

Tiempo de ejecución

Se propone una duración de 3 años. Se seleccionarán a todos los pacientes con diagnóstico de diplopía binocular aislada en los centros indicados entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2020 (2 años). A los sujetos que tras la primera consulta de Neuroofatlmología no sean excluidos del estudio, se les realizará un plan de seguimiento y reevaluación hasta que cumplan criterios de MG o durante un tiempo máximo de 12 meses (por ser el tiempo en el que la mayoría de los casos MGO generalizan; y ser de 6-12 meses desde el inicio de la clínica el momento en el que está recomendado repetir la determinación de Ac ARACH si fue negativa la primera determinación). Tras ser diagnosticados de MG las revisiones hasta completar los 12 meses irán tan solo encaminadas a detectar si la MG se generaliza o no, y cuando lo hace, así como a completar el estudio de los anticuerpos. Por lo tanto, lo máximo que podría extenderse el estudio es hasta el 31 de diciembre de 2021 (si algún paciente es incluido el 31 de diciembre de 2020 y completa un seguimiento de 12 meses). En los dos meses posteriores a concluir el seguimiento (fecha máxima posible, en febrero de 2022) los datos serán analizados y se redactarán y publicarán los resultados.

Sujetos

Se reclutará una muestra consecutiva de pacientes pertenecientes al área I de Salud de la Región de Murcia durante los años 2019-2020 teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión:

- Mujeres y hombres sin restricción de edad.
- Diagnóstico de diplopía binocular aislada en HCUVA y centros adscritos.
- Firma del consentimiento informado por el paciente o representante legal.
- Confirmación del diagnóstico de diplopía binocular aislada en consulta de Neurooftalmología.
- Diagnóstico entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2020.

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico previo de miastenia gravis (cualquier subtipo).
- Evidencia de una causa alternativa para la diplopía binocular.
- No acudir a derivación a primera consulta de Neurooftalmología.
- No confirmación de que la diplopía binocular es aislada en la valoración inicial en consulta de Neurooftalmología.
- Retirada del consentimiento informado.

Dada la naturaleza del estudio, se realizará un muestreo consecutivo no probabilístico, incluyéndose todos los pacientes con diagnóstico de diplopía binocular aislada que cumplan los criterios de inclusión y ninguno exclusión dentro del intervalo de tiempo definido.

Los pacientes incluidos serán en todo momento tratados de acuerdo con la práctica clínica habitual y la evidencia existente, sin perjuicio alguno hacia su ser. Todos ellos serán evaluados inicialmente, al mes, y a los 3,6 y 12 meses, así como en el momento en el que perciban variación clínica. En el momento en el que un paciente sea diagnosticado de MG pasará a ser un caso y le asignará un control de la misma cohorte. A partir de ese momento las revisiones hasta completar los 12 meses irán tan solo

encaminadas a detectar si la MG se generaliza o no, y cuando lo hace, así como a completar el estudio de los anticuerpos. Todas las actuaciones y evaluaciones serán registradas.

Una vez finalizado el tiempo del estudio y el seguimiento de todos los sujetos de la cohorte, tendremos dos grupos: un grupo de casos, sujetos con diplopía binocular aislada y diagnóstico de MG; con su respectivo grupo de controles, sujetos con diplopía binocular aislada sin diagnóstico de MG.

Variables a estudio

Variable independiente: *diagnóstico de Miastenia Gravis*. Se trata de una variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).

El diagnóstico se establecerá mediante la evaluación de neurólogo si cumple al menos 3 de los siguientes criterios:

- Clínica compatible (debilidad muscular fluctuante, con empeoramiento vespertino o tras actividad física)
- Fatigabilidad en la exploración.
- Respuesta a anticolinesterásicos: test del edrofonio o Tensión positivo y/o respuesta al tratamiento con Piridostigmina (Mestinón).
- Estudio neurofisiológico compatible:
 - ✓ Estimulación nerviosa repetitiva positiva (reducción de más de un 10% la amplitud del potencial de acción entre el primer y el cuarto o quinto estímulo).
 - ✓ Electromiografía de fibra simple o aislada (SFEMG): jitter > 10%.
- Autoanticuerpos positivos (Ac ARACH o Ac AMusk).

Variables dependientes:

Variable analítica:

- *Detección de anticuerpo anti receptor de acetilcolina (Ac ARACH):* variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: positivo/negativo = Sí/No). Positivo si el título es superior a 0,5 U/l.

Variables clínicas:

- *Diplopía fluctuante*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).
- *Empeoramiento vespertino*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).
- *Empeoramiento tras actividad física*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).
- *Detección de fatigabilidad a la exploración*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No). Se considerará que hay fatigabilidad si tras la realización reiterada del movimiento del músculo a estudio aparece o empeora la debilidad (ej.: al realizar reiteradamente supravversión-posición neutra de la mirada durante 30-60 segundos aparece o empeora la ptosis; al contar en voz alta hasta 50 se produce una disminución en la intensidad o cambio en el tono de voz, etc.)
- *Presencia de ptosis*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).
- *Presencia de síntomas de debilidad en otras localizaciones*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No). Exploración de síntomas de debilidad en otras localizaciones: bulbar: contar en voz alta hasta 50 y ver si se produce disminución de la intensidad o cambio en el tono de la voz; facial: apertura y cierre de la boca 20 veces; cervical: diez flexiones cervicales en decúbito supino; cintura escapular: abducción de hombro con elevación de los brazos hasta dar una palmada sobre la cabeza 10-20 veces; cintura pelviana: levantarse y sentarse en una silla sin ayuda de los brazos 20 veces.
- *Alteración reflejo pupilar*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).
- *Identificación de un par craneal afecto*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).
- *Test del edrofonio o Tensilón*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: positivo/negativo = Sí/No). Positivo si mejoría clara de algún síntoma objetivo (ej. ptosis) durante el primer minuto tras la administración.
- *Respuesta al tratamiento con Piridostigmina*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).

- *Estimulación nerviosa repetitiva (ENR)*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: positivo/negativo = Sí/No). Positivo si reducción de más de un 10% la amplitud del potencial de acción entre el primer y el cuarto o quinto estímulo.

- *Electromiografía de fibra simple o aislada (SFEMG)*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: positivo/negativo = Sí/No). Positivo si jitter > 10%.

Otras variables:

Variables sociodemográficas:

- *Código de sujeto*: variable cuantitativa discreta que determina el número de orden de la inclusión en el estudio.

- *Edad*: variable cuantitativa continua, expresada en años.

- *Sexo*: variable cualitativa, nominal, dicotómica (categorías: Hombre/Mujer).

Variables clínicas:

- *Tipo de miastenia gravis*: variable cualitativa, nominal, dicotómica (categorías: MGO/MGG)

- *Generalización de la MGO*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).

- *Tiempo transcurrido hasta la generalización*: variable cuantitativa continua, expresada en días.

- *Detección de Ac AMusk*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: positivo/negativo = Sí/No).

- *Antecedentes personales de patología tiroidea*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).

- *Antecedentes personales de enfermedades autoinmunes*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).

- *Antecedentes familiares de MG*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).

- *Antecedentes familiares de patología tiroidea*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).

- *Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes*: variable cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No).

Recogida de variables

Todos los pacientes con diplopía binocular aislada diagnosticados en urgencias, en consultas o urgencias de oftalmología, así como en cualquier ámbito de la neurología, que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, serán invitados a participar en el estudio. Serán informados verbalmente de la existencia y naturaleza del estudio por parte del médico que realice el diagnóstico y, si aceptan, serán remitidos de forma preferente a la consulta de neurooftalmología. Si deciden acudir voluntariamente a esta primera consulta, en ella uno de los responsables del estudio, tras confirmar que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, explicará de forma pormenorizada, verbalmente y por escrito (Anexo 1), la naturaleza y objetivos del estudio, así como las exploraciones, pruebas complementarias y revisiones a seguir, respondiendo a todas las dudas planteadas por los pacientes, y garantizándoles la confidencialidad de sus datos así como la voluntariedad del estudio, y la posibilidad de abandonarlo cuando deseen. Aquellos sujetos que acepten deberán firmar un consentimiento informado específico para este estudio (Anexo 2) que podrá ser revocado en cualquier momento.

Una vez firmado el consentimiento, se recogerán los datos del paciente y se le asignará un *código de sujeto*, incorporándose los mismos a una base de datos diseñada para este propósito. En esta primera visita se recogerán las variables sociodemográficas, las variables referentes a sus antecedentes personales y familiares, así como las variables dependientes clínicas (*diplopía fluctuante, empeoramiento vespertino, empeoramiento tras actividad física, detección de la fatigabilidad, presencia de ptosis, presencia de síntomas de debilidad en otras localizaciones, alteración del reflejo pupilar, identificación de un par craneal afecto y test del edrofonio o Tensilón*) mediante un formulario específico para la primera visita y la realización de las exploraciones necesarias. En esta evaluación inicial las variables *presencia de ptosis, de síntomas de debilidad en otras localizaciones, alteración del reflejo pupilar e identificación de un par craneal afecto* serán negativas porque de lo contrario habrían sido excluidos del estudio.

En las sucesivas revisiones se recogerán todas las variables del estudio, a excepción de las variables sociodemográficas (no modificables) y de antecedentes (salvo que el paciente quiera aportar algún nuevo dato recordado de interés), mediante el formulario de revisión diseñado para ello.

Análisis de los datos

Todos los datos/variables de los pacientes del estudio serán incorporados a la base de datos donde estarán identificados con un *código de sujeto*, garantizándose así junto con una clave de seguridad de acceso a la base, la confidencialidad y privacidad de los participantes en el estudio. Una vez concluida la recogida de datos, el análisis de estos será elaborado mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 22.0.0, estableciéndose como nivel de significación $p < 0.05$.

Todas nuestras variables son cualitativas, nominales y dicotómicas, a excepción de las variables *edad* y *tiempo transcurrido hasta la generalización* que son cuantitativas continuas. Para estas dos valoraremos la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov con la finalidad de utilizar test paramétricos (t de Student) o no paramétricos (U de Mann Whitney). Las variables cualitativas serán expresadas como frecuencias absolutas y relativas (porcentaje), mientras que las variables cuantitativas como media y desviación estándar o, como mediana y rango intercuartílico si siguen una distribución asimétrica (valorada con el coeficiente de asimetría G1 de Fisher).

En primer lugar, realizaremos un análisis descriptivo de la muestra que nos permitirá conocer las características de los pacientes con diplopía binocular aislada y dar respuesta a uno de nuestros objetivos secundarios.

Objetivo principal: Para dar respuesta al objetivo principal de identificar variables que nos puedan ayudar en el diagnóstico precoz de la miastenia gravis en pacientes con diplopía binocular aislada, realizaremos un análisis por subgrupos, realizando un análisis descriptivo de las variables en el grupo de casos (pacientes con diplopía binocular aislada diagnosticados de MG) y otro en el grupo de controles (pacientes con diplopía binocular aislada sin diagnóstico de MG tras el seguimiento), y compararemos los resultados entre ambos grupos. Para las variables cualitativas utilizaremos la prueba Chi-cuadrado (X^2) con la corrección de Yates si el tamaño muestral (n) es menor de

200. Para las variables cuantitativas utilizaremos el estadístico t de Student para grupos independientes o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney si no siguen una distribución normal. Tras ello, realizaremos un análisis multivariante mediante un análisis de regresión logística que incluirá la variable independiente (*diagnóstico de MG*) y las variables dependientes, con el fin de identificar variables que puedan actuar como factores confusores o modificadores del efecto.

Objetivos secundarios:

- Conocer la características clínico-demográficas de los pacientes con diplopía binocular aislada: quedará respondido con el análisis descriptivo inicial.
- Determinar si alguna variable clínica-demográfica se relaciona con mayor positividad de Ac ARACH: se realizará un análisis por subgrupos entre individuos con anticuerpos positivos e individuos con anticuerpos negativos, y mediante las pruebas previamente explicadas para variables cualitativas y cuantitativas, analizaremos las variables que se relacionan con la positividad de los anticuerpos.
- Determinar el porcentaje de positividad de Ac ARACH en los sujetos con diagnóstico final de MG, y el porcentaje en los subgrupos de MGG y MGO: se responderá mediante el análisis descriptivo de los subgrupos de pacientes con MG, MGG y MGO.
- Determinar el porcentaje de MGO que se generalizan durante el primer, los tres, seis y doce primeros meses, así como el tiempo que transcurre hasta la generalización: transformaremos la variable *tiempo hasta la generalización* en una variable cualitativa con cuatro categorías: primer mes (<30 días), tres primeros meses (<90 días), seis primeros meses (<180 días) y doce primeros meses (<365 días). Seleccionaremos el subgrupo de pacientes con MGO y se calculará el porcentaje que generalizan, así como el porcentaje que generaliza durante el primer, los tres, seis y doce primeros meses. Por último, se calculará la media y desviación estándar (mediana y rango intercuartílico si distribución asimétrica) de la variable *tiempo hasta la generalización*.

Dificultades y limitaciones

Las principales limitaciones de nuestro estudio están relacionadas con el tipo de estudio/diseño elegido y con las características de nuestra investigación.

Al tratarse de un estudio de casos y controles anidado en una cohorte reúne inconvenientes (también ventajas) de ambos: pueden producirse pérdidas en el seguimiento de la cohorte (porque el paciente decide abandonar el estudio, por muerte por una causa distinta al evento a estudio o por causas administrativas); se encarece el coste del estudio respecto al bajo coste de un estudio de casos y controles puro, tanto por costes directo como indirectos (ej.: personal que realice el seguimiento de la cohorte); así como aumenta la duración y complejidad, en comparación al casos y controles puro, al tener que realizar un seguimiento de la cohorte.

Por otro lado, las características de nuestra investigación también nos plantea retos y dificultades: al involucrar a múltiples servicios y profesionales del hospital y del centro de especialidades adscrito es fundamental que todos ellos estén correctamente informados, conozcan los pasos a seguir cuando diagnostican a un paciente de diplopía binocular aislada y, decidan colaborar activamente en el estudio sin recibir remuneración y a pesar de soportar en ocasiones una importante presión asistencial. Además, al limitarse el periodo de reclutamiento a dos años, podría darse el caso de que el número de sujetos reclutados no fuese el suficiente para obtener significación estadística.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio va a ser presentado en el Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y deberá ser aprobado por el mismo para poder iniciarse.

La información verbal y por escrito (Anexo 1) será proporcionada a todos los pacientes preseleccionados antes de ser incluidos en el estudio. Solo serán incorporados tras la firma del Consentimiento Informado (Anexo 2). Se garantizará la posibilidad de revocar el Consentimiento en cualquier momento.

Todos los profesionales participantes en el estudio se comprometen a respetar la privacidad y confidencialidad de todos los pacientes preseleccionados y/o incluidos. Los miembros del equipo investigador garantizan que todos los datos serán codificados en una base de datos protegida a la que solo tendrán acceso los investigadores principales y secundarios.

Toda la información recogida en este estudio será salvaguardada de acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) de Carácter Personal 15/1999, de 13 de diciembre, modificada desde el 25 de Mayo de 2018 por el Registro General de Protección de Datos (RGPD).

PLAN DE TRABAJO

Etapas de desarrollo del estudio y cronograma de actividades

La primera semana de diciembre de 2018 se realizará una reunión entre el investigador principal y los investigadores colaboradores, donde se presentarán los criterios de inclusión y exclusión en el estudio; los documentos de información, consentimiento informado y revocación del consentimiento; los formularios a utilizar, las exploraciones a realizar y pruebas complementarias a solicitar; así como, la base de datos que se utilizará para el estudio. Durante las fases de reclutamiento y seguimiento el equipo de investigadores se reunirá al menos una vez cada 2 meses.

Durante las siguientes 3 semanas de diciembre de 2018 se realizarán varias reuniones semanales con los profesionales de los servicios de Urgencias, Oftalmología y Neurología, con el fin de dar a conocer a todos (o la mayor parte de ellos), la existencia y naturaleza del estudio, explicarles los criterios de inclusión y exclusión, solicitarles su colaboración y exponerles los pasos a seguir para derivar a la consulta de Neurooftalmología a los pacientes preseleccionados. Durante la fase de reclutamiento estas reuniones se repetirán cada 4 meses a fin de resolver dudas o problemas detectados por los distintos profesionales, así como poder informar e incorporar a nuevos facultativos no conocedores del estudio.

Fase de reclutamiento (1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2020):

Durante estos dos años todos los pacientes diagnosticados de diplopía binocular aislada por los facultativos de Urgencias, Oftalmología y Neurología, en los distintos ámbitos en los que los mismos trabajan en el HCUVA y en el centro de especialidades Doctor Quesada, que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, serán informados de la existencia y naturaleza del estudio, y derivados voluntariamente, y de forma preferente (valorados en las siguientes 24-48 horas), a la consulta de Neurooftalmología. En dicha consulta, el investigador principal o alguno de sus investigadores colaboradores, tras confirmar que cumplen los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, explicará de forma pormenorizada, verbalmente y por escrito (anexo 1) la naturaleza y objetivos del estudio, así como las exploraciones, pruebas complementarias y revisiones a seguir. Los pacientes que firmen el consentimiento informado (anexo 2) serán incorporados al estudio y, en esta misma visita, se les pasará

el formulario de primera visita, se les realizarán las exploraciones físicas pertinentes para poder completar todas las variables del formulario y se les solicitarán las pruebas complementarias (analítica básica con función tiroidea, determinación de Ac ARACH y estudio electromiográfico).

Fase de seguimiento (1 de enero de 2019 hasta máximo el 31 de diciembre de 2021):

Los pacientes incluidos en el estudio serán revisados en la consulta de Neuroofalmología, por alguno de los miembros del equipo investigador, al mes de ser incorporados, y a los 3,6 y 12 meses, así como en el momento en el que perciban variación clínica. En las revisiones se les pasará el formulario de revisión, se les realizarán las exploraciones pertinentes para poder completar todas las variables de este, se comprobarán los resultados de las pruebas complementarias solicitadas en visitas previas, y se comprobará si cumplen los criterios establecidos para diagnosticarles de MG. A los pacientes con Ac ARACH negativos, se les solicitarán los Ac AMusk, y se les repetirá la determinación de los Ac ARACH en la revisión de los 6 meses. En el momento en el que un paciente sea diagnosticado de MG pasará a ser un caso y le será asignado un control de la misma cohorte. A partir de ese momento las revisiones hasta completar los 12 meses irán tan solo encaminadas a detectar si la MG se generaliza o no, y cuando lo hace, así como a completar el estudio de los anticuerpos. De este modo, la fase de seguimiento durara como máximo hasta el 31 de diciembre de 2021 (si algún paciente es incluido el 31 de diciembre de 2020 y completa un seguimiento de 12 meses).

Análisis, interpretación, redacción y presentación de resultados (dos meses posteriores a la finalización del seguimiento, fecha máxima el 28 de febrero de 2022):

Durante los 15 días posteriores a la finalización de la fase de seguimiento, el equipo investigador con la ayuda de un estadístico procederá al análisis de los datos e interpretación de los resultados. En las dos siguientes semanas el equipo investigador redactará los resultados. Durante el segundo mes tras concluir el seguimiento, se comunicarán los resultados a los participantes del estudio y a todos los facultativos implicados en la fase de reclutamiento. Se remitirá la publicación a la Revista de Neurología, de gran prestigio en España, y se preparan las comunicaciones de cara a presentar los resultados en el congreso de la Sociedad Española de Neurología (SEN) y de la European Academy of Neurology (EAN).

Equipo investigador

Investigador principal: Moisés Morales de la Prida. Médico Interno Residente en Neurología en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Investigadores colaboradores:

José María Cabrera Maqueda, Luna Fuentes Rumí, María Teresa Alba Isasi, Julián Vázquez Lorenzo, María Cánovas Iniesta. Médicos Internos Residentes en Neurología en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Estefanía García Molina, José Díaz Pérez, Gabriel Valero López. Médicos Especialistas de Neurología en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Rocío Hernández Clares. Médico Especialista de Neurología en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Responsable de la consulta de Neurooftalmología y miembro del departamento de Esclerosis Múltiple del hospital.

Participantes No Investigadores: facultativos de Urgencias, Oftalmología y Neurología (no investigadores) que colaboren en el reclutamiento durante el ejercicio de su práctica clínica habitual.

Experiencia del equipo investigador

Los miembros del equipo investigador cuentan con una amplia experiencia en el campo de la investigación clínica, y alguno de sus miembros también en la investigación básica. Todos ellos se encuentran participando en la actualidad en el desarrollo de un ensayo clínico y reúnen un amplio número publicaciones en revistas españolas e internacionales, así como comunicaciones en congresos y reuniones internacionales y nacionales. Además, como parte de su formación complementaria, todos han realizado o se encuentran realizando, el Máster en Investigación en Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández.

Medios disponibles para la realización del proyecto

El HCUVA es un hospital de nivel 3 integrado dentro del Servicio Murciano de Salud. Junto con el centro de especialidades Doctor Quesada proporciona asistencia especializada y de urgencias al Área I de Salud (260209 habitantes a fecha de 1 de enero de 2017). Además, se trata del hospital de referencia de la Región de Murcia para múltiples especialidades y unidades. Cuenta con un servicio experimentado de Neurocirugía y una sección de UCI especializada en neurocríticos. Dentro la Neurología, es centro de referencia comunitario de Demencias, Esclerosis Múltiple y para el manejo agudo del Ictus. Tiene presentes 24 horas un médico adjunto y un médico interno residente de neurología, que podrán diagnosticar o colaborar en el diagnóstico de las diplopías binoculares aisladas. Igualmente, el centro cuenta con un contrastado servicio de neurofisiología que podrá realizar los estudios electromiográficos que se solicitarán, así como un servicio de Inmunología con capacidad para determinar Ac ARach y Ac AMusk.



UTILIDAD Y APLICABILIDAD PRÁCTICA

Consideramos que nuestro estudio ayudará a identificar variables que ayuden al diagnóstico precoz de la MG en situaciones en las que la sospecha diagnóstica puede ser baja por presentarse de forma incompleta o ambigua como una diplopía binocular aislada.

Encontremos resultados significativos o no, o simplemente tendencias, aportaremos nueva evidencia sobre el tema que podrá servir de base para futuros estudios e investigaciones de los que podrán beneficiarse multitud de pacientes en el futuro, así como aportaremos a un porcentaje de los pacientes del estudio el beneficio de ser diagnosticados precozmente evitándoles los riesgos asociados a un diagnóstico tardío.

Con todo lo expuesto anteriormente, y dado que al tratarse de un estudio observacional los riesgos y perjuicios para los pacientes son mínimos, creemos que las ventajas de realizar el estudio son muchas más que los inconvenientes,



PRESUPUESTO

Gastos en Personal

El equipo de investigadores está formado por residentes y adjuntos del servicio de neurología del HCUVA perteneciente al Servicio Murciano de Salud y realizarán sus tareas tanto dentro de su jornada laboral como fuera de la misma sin recibir ninguna retribución económica extra.

Los participantes no investigadores encargados de la primera parte del reclutamiento (diagnosticar diplopías binoculares aisladas y remitirlas a la consulta de neurooftalmología) realizarán su ocupación durante el desempeño de su actividad asistencial habitual. Los facultativos encargados de realizar las pruebas complementarias y determinaciones de autoanticuerpos también lo harán dentro de su jornada laboral. Por tanto, no será necesario procurarles ninguna remuneración extra.

El único gasto en personal irá destinado a pagar los honorarios del estadístico que ayudará a la revisión del análisis e interpretación de los resultados. Asumiremos dos o tres días de trabajo por un total de unos 700 euros.

Gastos de Ejecución

Se reservará un presupuesto de 300 euros para gastos de reprografía (impresión de formularios de primera visita y revisiones, hoja de información al paciente, consentimiento informado y documento de revocación de este).

El material físico necesario para realizar el test del Edrofonio, las pruebas electromiográficas y la determinación de autoanticuerpos, al no encontrarse fuera de indicación no supondrán a priori un gasto extra. En caso de que por volumen de pacientes u otros motivos, la gerencia rechace la realización de estos, se cubrirían los gastos con los fondos que el Servicio de Neurología tiene reservados para investigación.

Los miembros del equipo investigador disponemos del paquete estadístico IBM SPSS 22 por lo que no supondrá presupuesto extra.

Finalmente se destinarán 2000 euros para la divulgación de los resultados mediante el intento de publicación en revistas especializadas y la asistencia a los congresos anuales de la SEN y de la EAN.

Gasto Total

3000 euros (cubiertos por el fondo para la investigación del Servicio de Neurología).



BIBLIOGRAFÍA

1. Willis T. De Anima Brutorum. Oxford, England: Theatro Sheldodiano. 1672: 404-6.
2. Illa L, Bárcena J, Jáuregui A, Martí I, Zarranz JJ. Enfermedades musculares y de la unión neuromuscular. En: Zarranz JJ. Neurología. 5a ed. España: Elsevier; 2013. p. 575-608.
3. Pérez Arellano JL. Fisiopatología del músculo estriado esquelético. En: Pérez Arellano JL. Sisinio de Castro manual de patología general. 6a ed. España: Elsevier Masson; 2006. p. 709-715.
4. Fambrough DM, Drachman DB, Famburg S, Neuromuscular Junction un Myasthenia Gravis; decreased acetylcholine receptors. Science 1973; 182; 293-295.
5. Spinalle J, Beeson DJ, Kullmann DM. Myasthenia and related disorders of neuromuscular junction. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81 :850-8.
6. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody yo acetylcholine receptor en myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. Neurology 1976; 26:1054
7. Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase Musk in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med 2001; 7:365
8. Vincent a, Clover L, Buckley C, Evans J, rothwell P. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. J neurol neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1105-8
9. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol. 2010 Jun 18;10:46.
10. Pradas Orozco J. Manifestaciones clínicas y métodos de diagnóstico en la miastenia gravis. En: Diez Tejedor, director. Miastenia y síndromes miasténicos. Manual del XVI Congreso Nacional de Neurología. 1994; Barcelona. p. 101- 110.
11. Osserman KE. Clinical Aspects. En: Osserman KE, dr. Myasthenia Gravis. New York: Grune & Stratton; 1958. p. 79-80

12. Jaretzki A 3rd, Barohn RF, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000; 55(1): 16-23
13. Entrambasaguas M, López Bernabé R, López Alemany M. Miastenia grave ocular: aspectos diagnósticos y evolución. *Rev Neurol.* 2007; 44 (7): 397-403.
14. Luchanok U, Kaminski HJ. Miastenia ocular, diagnóstico y tratamiento. *Current Opinion in Neurology.* 2008; 21:815.
15. Meriggioli MN, Sanders DM. Myasthenia Gravis: Diagnosis. *Seminars in Neurology* 2004; 24: 31-39
16. Seybold ME. The office Tensilon test for ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1986; 43: 842-843
17. González Hidalgo M. Estudios neurofisiológicos de la unión neuromuscular. *Rev Neurol.* 2005; 41: 163-76.
18. Cruz Martínez A, Montero J. EMG: Fisiopatología de la transmisión neuromuscular. En: Díez Tejedor, director. *Miastenia y síndromes miasténicos. Manual del XVI Congreso Nacional de Neurología.* 1994; Barcelona. p. 17-63.
19. Cruz Martínez A, Ferrer MT, Pérez Conde MC. Diagnóstico electrofisiológico de la miastenia gravis. En: Díez Tejedor, director. *Miastenia y Síndromes miasténicos. Manual del VI Congreso Nacional de Neurología.* San Sebastián; 1984. p. 79-130.
20. Padua L, Stalberg E, LoMonaco M, Evoli A, Batocchi A, Tonali P. SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. *Clin Neurophysiol.* 2000; 111 (7): 1203-7.
21. Zouvelou V, Zisimopoulou P, Rentzos M, Karandreas N, Evangelakou P, Stamboulis E, Tzartos SJ. Double seronegative myasthenia gravis with anti-LRP 4 antibodies. *Neuromuscul Disord.* 2013 Jul;23(7):568-70.

ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Obtenido y modificado de Ministerio de Sanidad, políticas sociales e igualdad.

<https://cima.aemps.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo8-Ins-AEMPS-EC.pdf>

TÍTULO DEL ESTUDIO:

Utilidad de la determinación de anticuerpos anti receptor de acetilcolina y medición de variables clínicas en la detección precoz de Miastenia Gravis en pacientes con mononeuropatía oculomotora aislada en una consulta de Neurooftalmología

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dr. Moisés Morales de la Prida. Médico Interno Residente de Neurología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

CENTROS:

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) y Centro de Especialidades Doctor Quesada de Murcia.

INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HCUVA de acuerdo con la legislación española vigente y las guías de buena práctica clínica. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

El estudio en el que usted puede participar pretende identificar variables clínicas y exploratorias e inmunológicas (autoanticuerpos) que permitan realizar un diagnóstico precoz de la Miastenia Gravis en pacientes cuya única manifestación clínica es la diplopía binocular (visión doble).

La **duración** del estudio será de doce meses desde la fecha de su incorporación al mismo. El seguimiento consistirá en acudir a consultas externas de Neurooftalmología al mes, a los 3, 6 y 12 meses de su incorporación, así como cuando usted perciba cambios clínicos, para reevaluación clínica, comprobación de resultados de pruebas complementarias y solicitud de nuevas pruebas si fuese preciso.

Durante el estudio no se administrará ningún tratamiento fuera de indicación clínica ni experimental. Las pruebas de laboratorio (incluida la determinación de autoanticuerpos) y de electromiografía (estimulación nerviosa repetitiva- ERN y electromiografía de fibra simple o aislada-SFEMG) serán solicitadas de acuerdo con las guías clínicas y evidencia actual.

Las pruebas electromiográficas y el test del edrofonio o Tensilón tienen consentimientos informados a parte que le han sido entregados y ha comprendido.

RIESGOS:

No existen riesgos adicionales a los ya mencionados en los consentimientos informados de las pruebas electromiográficas y el test del edrofonio o Tensilón.

BENEFICIOS ESPERABLES:

Si usted decide participar, se beneficiará del seguimiento estrecho por personal especializado en su problemática actual, así como del estudio intensivo de la misma. Si se llega al diagnóstico de miastenia gravis se beneficiará del diagnóstico precoz de la misma disminuyendo los riesgos que el retraso diagnóstico conlleva. Si no se llega al diagnóstico, se beneficiará del estudio exhaustivo de su afectación que podrá llevarnos a otros diagnósticos.

META DEL EQUIPO INVESTIGADOR:

Mejorar el diagnóstico precoz de la miastenia gravis en pacientes en los que la forma de presentación es atípica o incompleta (en este caso en forma de diplopía binocular

aislada) para reducir los riesgos que el retraso diagnóstico asocia. No recibiremos ninguna retribución económica por ello.

MANEJO DE LOS DATOS PERSONALES:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones (si existe alguna situación especial por la que se necesitará conocer la identidad del sujeto para cumplir con algún requisito del estudio se debe explicar en este apartado), en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país. El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Si decidiera revocar el consentimiento que ahora presto, mis datos no serán utilizados en ninguna investigación después de la fecha en que haya retirado mi consentimiento, si bien, los datos obtenidos hasta ese momento seguirán formando parte de la investigación

A QUIÉN CONTACTAR Si tiene alguna duda en cualquier momento puede dirigir sus preguntas directamente a mí (Moisés Morales de la Prida) a través de mi correo electrónico: moises.morales@hotmail.com.

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Obtenido y modificado de Ministerio de Sanidad, políticas sociales e igualdad.

<https://cima.aemps.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo8-Ins-AEMPS-EC.pdf>

A) Consentimiento informado paciente.

Yo _____ (nombre _____ y _____ apellidos)

..... He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con: _____ (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- **Presto libremente mi conformidad** para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accedo a que las pruebas de imagen muestras de sangre obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos):

SI

NO

Firma, fecha, nombre y DNI del paciente. , Firma, fecha, nombre y DNI del médico.

B) Consentimiento informado representante legal.

Yo (nombre y apellidos)en calidad de.....(relación con el participante) de.....(nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: (nombre del médico)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- En mi presencia se ha dado a.....(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. **Presto mi conformidad** para que(nombre del participante) participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accedo a que las pruebas de imagen y muestras de sangre obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la (quedando excluidos los análisis genéticos):

SI

NO

Firma, fecha, nombre y DNI del representante legal:

Firma, fecha, nombre y DNI del médico:

C) Consentimiento informado médico/ investigador principal.

Yo.....(nombre y apellidos del testigo) declaro bajo mi responsabilidad que(nombre y apellidos del participante)

Ha leído (o se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer), la hoja de información que se le ha entregado.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio. Ha hablado con: (nombre del investigador)

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- **Ha expresado libremente su conformidad** para participar en el estudio en este estudio y da para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accede a que las pruebas de imagen y sangre obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad (quedando excluidos los análisis genéticos):

SI

NO

Firma, fecha, nombre y DNI del testigo: Firma, fecha, nombre y DNI del investigador:

D) Revocación de consentimiento informado.

D./D^a como
paciente (o representante del paciente D.....)

Revoco el consentimiento informado que presté/prestó en
fecha..... sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en
mis cuidados médicos. A partir de la fecha de firma se harán efectivos todos supuestos
ya conocidos derivados de dejar el estudio: no se tendrá acceso a datos personales ni se
realizarán seguimientos y/o tratamientos específicos derivados del ensayo clínico.

En,de de 20....

Firma, fecha, nombre y DNI de paciente/ representante.

Firma, fecha, nombre y DNI
del médico.

