



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ANTICUERPOS MONOCLONALES INHIBIDORES DEL RECEPTOR NEONATAL Fc EN LA MIASTENIA GRAVIS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

Autor: Mónica González García

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Ani Gasparyan Hovhannisyan

ÍNDICE

Resumen	2
1. Introducción.....	3
1.1 Definición de Miastenia Gravis	3
1.2 Epidemiología.....	4
1.3 Fisiopatología	4
1.4 Factores de riesgo.....	7
1.5 Diagnóstico.....	9
1.6 Escalas clínicas para la evaluación de MG	10
1.7 Manifestaciones clínicas.....	10
1.8 Tratamiento actual de la MG	12
1.9 Posicionamiento terapéutico en MG.....	14
1.10 Nuevas dianas terapéuticas	15
2. Objetivo	16
3. Metodología	16
4. Resultados	18
4.1 Efgartigimod	19
4.2 Rozanolixizumab	23
4.3 Nipocalimab.....	29
4.4 Batoclimab.....	33
5. Discusión	35
6. Limitaciones	38
7. Conclusión.....	38
8. Bibliografía.....	40

RESUMEN

Antecedentes

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune rara que afecta la transmisión neuromuscular, provocando debilidad muscular fluctuante. Los tratamientos convencionales, aunque eficaces en muchos casos, presentan importantes limitaciones. El desarrollo de terapias dirigidas como los anticuerpos monoclonales inhibidores del receptor neonatal Fc (FcRn) representa una alternativa prometedora por su acción más específica y mejor tolerancia.

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales inhibidores del receptor neonatal Fc en el tratamiento de la MG, tanto en pacientes seropositivos como seronegativos.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática en MEDLINE, seleccionando ensayos clínicos en humanos sobre anti-FcRn en MG. Se seleccionaron ensayos clínicos en fase II y III publicados en los últimos 10 años.

Resultados

De un total de 207 artículos, se incluyeron 9 ensayos clínicos. Los fármacos mostraron mejoras en escalas clínicas (MG-ADL, QMG) y buena tolerancia, destacando su eficacia en pacientes anti-AchR positivos.

Conclusión

Los anticuerpos monoclonales anti-FcRn ofrecen una opción terapéutica eficaz y segura para la MG, mejorando síntomas y calidad de vida frente a los tratamientos convencionales. Sin embargo, es necesario continuar investigando, especialmente en subgrupos menos representados como los pacientes seronegativos o con anticuerpos distintos a AchR.

Palabras clave

Miastenia Gravis, FcRn, efgartigimod, rozanolixizumab, nipocalimab, batoclimab, anticuerpos monoclonales.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición Miastenia Gravis

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la debilidad muscular fluctuante y fatigable debido a una disfunción en la transmisión neuromuscular. Esta alteración se debe a la acción de autoanticuerpos dirigidos contra componentes esenciales de la unión neuromuscular, como los receptores de acetilcolina (AChR) o la tirosina quinasa específica del músculo (MuSK). El 85% de los pacientes presentan anticuerpos dirigidos al receptor AChR en la superficie postsináptica y más del 5% de los pacientes tienen anticuerpos dirigidos hacia la MuSK. En torno al 19% de los pacientes doblemente seronegativos (anti-AChR o anti-MuSK), se han hallado anticuerpos dirigidos contra la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad 4 (LRP4).⁽¹⁾ Además, hay un porcentaje muy bajo de pacientes que permanecen con una ausencia de anticuerpos circulantes detectables (seronegativos). En base a estas características serológicas, la MG se clasifica en 4 tipos principales: anti-AChR, anti-MuSK, anti-LRP y seronegativa.

La mayoría de los casos de MG se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos contra AChR o MuSK. Las diferencias fundamentales entre autoanticuerpos AChR y MuSK son la afectación al timo (no preponderante en MuSK) y la clínica. La sintomatología predominante por parte de anti-AChR es la debilidad generalizada, mientras que los pacientes anti-MuSK presentan síntomas bulbares severos (disfagia, disfonía) y afectación respiratoria más precoz. Además, en cuanto a la respuesta al tratamiento, se observa que Anti-AChR responde bien a los tratamientos convencionales, como inhibidores de la colinesterasa, mientras que en Anti-MuSK esta respuesta es variable o ausente, ya que responden mejor a terapias dirigidas con anticuerpos monoclonales.⁽²⁾

La MG seronegativa incluye a los pacientes que no presentan autoanticuerpos detectables contra AChR o MuSK mediante las técnicas convencionales.

1.2 Epidemiología

En España, al igual que en otras partes del mundo, la MG presenta un patrón epidemiológico que varía según la edad y el género, mostrando características específicas en la población local.

Es una enfermedad poco frecuente cuya prevalencia se estima entre 5,3 y 35 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que la incidencia anual oscila entre 0,3 y 2,8 casos nuevos por cada 100.000 personas. Con las cifras más altas correspondientes a la comarca de Osona (Barcelona) y la provincia de Ourense.(3)

En las últimas décadas, se ha observado un aumento progresivo en la prevalencia de esta enfermedad, probablemente debido a un diagnóstico más preciso, avances en los tratamientos disponibles y una mayor longevidad en los pacientes diagnosticados con MG.(2)

La MG puede manifestarse en cualquier etapa de la vida, desde el nacimiento hasta la vejez, aunque las formas juveniles son menos comunes, excepto en Asia.

En cuanto a la distribución por edad y género, los estudios epidemiológicos señalan una incidencia bimodal en mujeres, con picos de mayor frecuencia entre los 20-40 años. Este predominio femenino en edades tempranas se relaciona con factores hormonales y una mayor predisposición de las mujeres a desarrollar enfermedades autoinmunes.

En los hombres, sin embargo, la enfermedad tiende a presentarse con mayor frecuencia en edades avanzadas, observándose un incremento progresivo a partir de los 60 años, donde la proporción de hombres con MG supera a la de mujeres. (3)

1.3 Fisiopatología

En relación con los mecanismos inmunológicos implicados en esta patología, está mediada por una alteración en los mecanismos de tolerancia inmunológica.

Esto permite la producción de autoanticuerpos contra los componentes de la unión neuromuscular.

La producción de anticuerpos se genera a partir de las células B, con ayuda de las células T CD4+ colaboradoras mediante una hipermutación somática y posterior diferenciación en células plasmáticas. Va a ocurrir en los centros germinales de los órganos linfoides (timo), que manifiestan un papel importante en los pacientes con MG seropositiva, originando hiperplasia en un alto porcentaje de pacientes.

A su vez, las células T reguladoras (Treg) del timo y periféricas son las responsables de, en condiciones normales, suprimir las respuestas autoinmunes. Sin embargo, en MG presentan una disminución de la capacidad para llevar a cabo esta función, lo que implica un aumento de las células T foliculares auxiliares (Tfh) favoreciendo la activación de células B autorreactivas en el timo produciendo anticuerpos de manera intensificada.

En pacientes seropositivos con anticuerpos anti-AchR, se desarrolla hiperplasia tímica con proliferación de centros germinales con una elevada frecuencia (80% aprox) o la aparición de timomas en un 10-15%, los cuales contribuyen a una selección incorrecta de células T y a una variación de la tolerancia inmunológica.

Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AchR), que se encuentran en el 80% aproximadamente de los pacientes con MG, son los más habituales y se relacionan con la activación del complemento y con la formación del complejo de ataque a la membrana ocasionando daños estructurales en la membrana postsináptica, inducción de la endocitosis y degradación del receptor AchR y bloqueo a nivel funcional del lugar de unión de la acetilcolina. Estos autoanticuerpos son mayoritariamente de las subclases IgG1 e IgG3. (4)

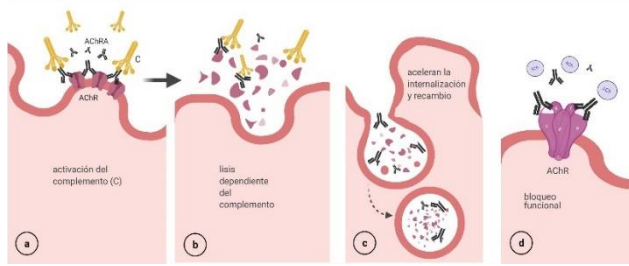


Ilustración 1. Mecanismo inmunológico de los anticuerpos anti-AchR.(5)

Los anticuerpos contra MuSK son detectados entre un 5-8% de los casos, concretamente en mujeres jóvenes. El mecanismo de estos autoanticuerpos consiste en la interferencia con la agrupación y estabilización de AchR, lo que conlleva una afectación en la organización estructural de la membrana postsináptica. No obstante, son de la subclase IgG4 y no provocan la activación del complemento.

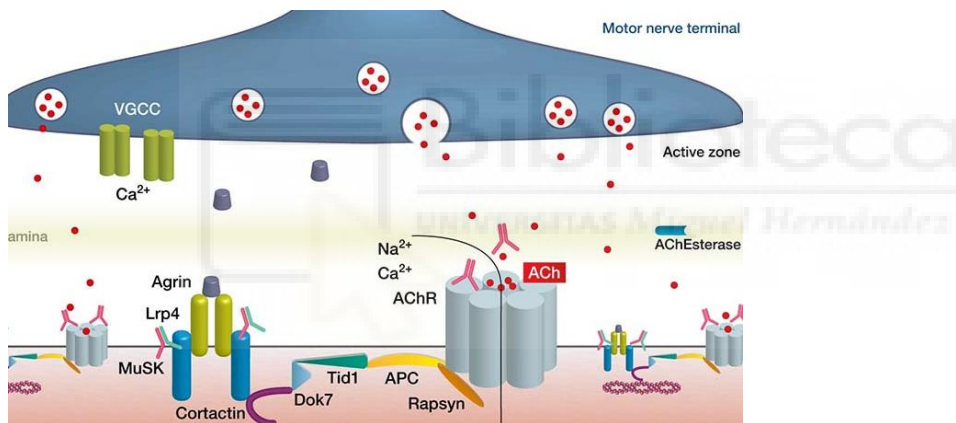


Ilustración 2. Mecanismo inmunológico de los anticuerpos anti-MuSK y LRP4.(6)

Los pacientes que son seronegativos para AchR y MuSK pueden presentar autoanticuerpos contra LRP4, los cuales se encuentran aproximadamente en el 19% de los pacientes seronegativos. Inhiben la interacción agrina-LRP4, que es necesaria para la activación de MuSK y la agrupación de AchR y por tanto se bloquea esta función, afectando de manera severa la función sináptica.

En cuanto a los efectos en la unión neuromuscular y la transmisión sináptica, se trata de una estructura especializada que permite la comunicación entre las motoneuronas y las fibras musculares mediante la liberación de acetilcolina.

En la MG los autoanticuerpos modifican este proceso mediante varios mecanismos. En primer lugar, disminuyen la densidad de los receptores de AchR, debido a la activación del complemento y de la endocitosis acelerada, reducen significativamente el número de receptores funcionales en la membrana postsináptica, lo que se traduce en una contracción muscular débil.

En segundo lugar, producen una alteración estructural de la membrana postsináptica, ya que los pliegues sinápticos pierden su arquitectura normal. Esto conlleva una reducción de la eficiencia en la transmisión del impulso eléctrico reflejando ausencia o debilidad en la contracción muscular.

En tercer lugar, se origina una disrupción del agrupamiento de receptores. En la MG asociada a anticuerpos anti-MuSK y anti-LRP4, la alteración de los complejos proteicos en la membrana postsináptica debilita la estabilidad de los receptores, lo que interfiere en la señalización necesaria para llevar a cabo la contracción muscular.

1.4 Factores de riesgo

Se trata de una enfermedad autoinmune multifactorial cuyo desarrollo y evolución dependen de la interacción entre predisposiciones genéticas y factores ambientales. Asimismo, diversos desencadenantes y su relación con otras enfermedades autoinmunes ayudan a entender mejor su fisiopatología.

La MG no sigue un patrón de herencia mendeliano clásico, por lo que no se considera una enfermedad hereditaria. Sin embargo, los familiares de pacientes con MG tienen un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad en comparación con la población general. Estudios han reportado una tasa de concordancia del 35% en gemelos monocigóticos y del 5% en gemelos dicigóticos, lo que sugiere que existen factores genéticos involucrados en su patogénesis. No obstante, los factores ambientales también desempeñan un papel fundamental. Además, ciertos alelos del complejo HLA, como DR2, DR3, B8 y DR1, han sido asociados con una mayor predisposición a desarrollar MG.

Esta enfermedad presenta dos formas principales según la edad de inicio, cada una con características genéticas particulares:

1. Inicio temprano (EOMG): con síntomas antes de los 50 años, está asociada a variantes genéticas dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Variantes específicas como las cercanas al gen TNIP1 están fuertemente relacionadas con esta forma de la enfermedad. Recientemente, se han identificado nuevos genes implicados en la EOMG, como TRAF3, ORMDL3 y GSDMB, ampliando la comprensión de las vías patogénicas involucradas.
2. Inicio tardío (LOMG): son los pacientes que experimentan síntomas después de los 50 años. Las variantes genéticas cercanas al gen TNFRSF11A son las más destacadas y subrayan las diferencias en los mecanismos subyacentes entre ambos tipos de MG.(7)

También existen algunos factores ambientales que pueden intervenir como desencadenantes o agravantes de la MG. Un ejemplo de ello son las infecciones, ya que ocasionan una activación del sistema inmunológico y se podrían exacerbar los síntomas de MG. Otro ejemplo serían las inmunizaciones y cirugías, en los que se ha visto que ciertas vacunas o procesos quirúrgicos podrían provocar un empeoramiento de los síntomas.

Con relación a los medicamentos, algunos fármacos como aminoglucósidos, fluoroquinolonas, betabloqueantes y bloqueantes neuromusculares pueden inducir o degenerar la debilidad muscular en pacientes con MG.

De manera frecuente, la MG coexiste con otras enfermedades que también son autoinmunes y presentan mecanismos inmunológicos compartidos. Una de ellas es la tiroiditis autoinmune (TA); tanto la MG como la TA están mediadas por autoanticuerpos dirigidos contra proteínas específicas. En el caso de TA se actúan contra proteínas tiroideas como la tiroglobulina, la peroxidasa tiroidea y el receptor de la hormona tiroidea. Se ha detectado una posible predisposición genética común, con ciertas variantes en el MHC.(8)

En la enfermedad de Graves (hipertiroidismo autoinmune), la desproporción de las hormonas tiroideas puede empeorar la debilidad muscular, mientras que en la tiroiditis de Hashimoto (hipotiroidismo autoinmune), la disminución de las

hormonas tiroideas puede fomentar la fatiga y agravar la debilidad muscular en MG.

Por otro lado, es común encontrar casos de artritis reumatoide y lupus eritematoso en pacientes con MG, lo que aboga un nexo entre estas patologías.

Además, el timoma está presente en el 10% de los pacientes con MG aproximadamente. Se asocia a la enfermedad ya que se produce una irregularidad en el sistema inmunológico y se facilita la producción de autoanticuerpos contra el receptor de acetil colina. En este caso, se puede considerar realizar una timectomía.

1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de MG combina evaluación clínica, pruebas serológicas, estudios electrofisiológicos y pruebas complementarias.

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por fatiga muscular y debilidad fluctuante, clasificándose en **miastenia ocular**, que afecta los músculos extraoculares provocando ptosis y diplopía, y **miastenia generalizada**, que puede comprometer músculos bulbares, respiratorios y esqueléticos con distintos grados de severidad. (1)

En el ámbito serológico, la detección de autoanticuerpos es clave: los anticuerpos contra el AChR están presentes en la mayoría de los casos de MG generalizada y en aproximadamente la mitad de los pacientes con miastenia ocular, mientras que los anticuerpos contra MuSK aparecen en un porcentaje menor de pacientes seronegativos para AChR y se relacionan con afectación bulbar. Además, los anticuerpos contra LRP-4 pueden detectarse en combinación con otros o de manera aislada. Avances recientes han mejorado la sensibilidad de los ensayos diagnósticos, en particular los basados en células, optimizando la detección de AChR. (9)

Para evaluar la transmisión neuromuscular, las pruebas electrofisiológicas incluyen la **estimulación repetitiva**, que muestra una reducción en la respuesta en la mayoría de los casos, y la **electromiografía de fibra única** (EMG), que se

considera la técnica más sensible para confirmar el diagnóstico en pacientes sin autoanticuerpos detectables.

Como pruebas adicionales, existen métodos clínicos sencillos como el test del hielo, que evalúa la mejoría transitoria de la ptosis tras la aplicación de frío en el párpado, y la prueba con inhibidores de la colinesterasa, que permite comprobar una mejoría temporal de la debilidad muscular. En ausencia de marcadores serológicos, los estudios electrodiagnósticos pueden confirmar el trastorno de la transmisión neuromuscular.(1)

1.6 Escalas clínicas para la evaluación de la MG

La evaluación precisa de la MG implica el uso de herramientas clínicas validadas que faciliten la cuantificación de la gravedad de los síntomas, así como su repercusión en las actividades cotidianas y en la calidad de vida del paciente. A continuación, se describen las escalas más empleadas tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos.

1. MG-ADL: Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living

Se trata de un cuestionario que mide cómo la MG afecta a las actividades diarias del paciente, es una escala subjetiva y está fundamentada en la percepción del paciente. Se basa en 8 ítems que recogen funciones como hablar, masticar, tragar y levantar brazos, sumado a otras. Cada ítem se califica en una escala del 0 al 3, donde 0 indica ausencia de síntomas y 3 representa una afectación grave, con un puntaje total que varía de 0 a 24, por lo que cuanto mayor es la puntuación, mayor es la discapacidad.

2. QMG: Quantitative Myasthenia Gravis Score

Consiste en una escala objetiva que evalúa la fuerza muscular mediante un examen físico realizado por un médico. Consta de 13 ítems que analizan funciones como la visión, la fuerza de extremidades, la función bulbar y la respiración. Al igual que el anterior, cada ítem se puntúa de 0 (sin afectación) a 3 (afectación severa) y la puntuación total puede variar. Se emplea para cuantificar la gravedad y progresión de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento.

3. MGC: Myasthenia Gravis Composite

Esta escala combina elementos objetivos y subjetivos para facilitar una evaluación integral del estado clínico del paciente. Contiene aspectos de las dos anteriores escalas, como síntomas notificados por el paciente como hablar, masticar y tragar y observaciones clínicas como ptosis, diplopía y fuerza muscular. Cada ítem se puntúa en una escala ordinal y la puntuación total varía entre 0 y 50, donde una puntuación más elevada implica una mayor gravedad. MGC se caracteriza por su capacidad para evidenciar cambios clínicos significativos en un periodo corto de tiempo.

4. MG QoL15r: Myasthenia Gravis – Quality of life 15 revised

Es un cuestionario específico para valorar la calidad de vida de los pacientes con MG. Está compuesto por 15 ítems que miden el impacto global de la enfermedad abordando aspectos físicos, emocionales y sociales. Cada ítem se puntúa de 0 (nunca) a 2 (siempre), con un puntaje total que varía de 0 a 30. Sin embargo, a diferencia de las otras escalas, una puntuación más alta muestra una peor calidad de vida. Es una herramienta revisada y validada ampliamente en estudios clínicos. (10,11)

1.7 Manifestaciones clínicas

La MG presenta una gran versatilidad en su gravedad, pudiendo en algunos casos requerir hospitalización debido a crisis miasténicas acompañadas de insuficiencia respiratoria.

La miastenia ocular representa el 20% de los casos, provocando debilidad de los músculos extraoculares generando ptosis y diplopía. Los pacientes también pueden presentar debilidad que afecte a cualquier musculo voluntario desde manifestaciones más leves hasta insuficiencia respiratoria. (1)

Los pacientes con anticuerpos anti-AchR se caracterizan por debilidad muscular generalizada con mayor afectación en los músculos flexores del cuello. Sin embargo, los pacientes con anticuerpos anti-MusK suelen tener una evolución rápida en semanas. Se relacionan con debilidad predominantemente bulbar, llegando a perjudicar la mandíbula, el habla y la deglución. También pueden

experimentar debilidad en los extensores del cuello, causando “caída de cabeza”. A diferencia de la MG-AChR, el timo no suele estar afectado. (12)

A pesar de que el tratamiento mejore la sintomatología, muchos pacientes refieren fatiga persistente, lo que puede contribuir a una disminución del bienestar del paciente.

1.8 Tratamiento actual de la MG

Tipo de tratamiento	Fármacos/intervención	Mecanismo de acción	Indicaciones	Efectos adversos
Tratamiento sintomático	Piridostigmina	Inhibe la degradación de la acetilcolina en la hendidura sináptica, mejorando la transmisión neuromuscular.	Primera línea en MG-AChR+ y MG seronegativa. Menos eficaz en MG-MuSK.	Náuseas, vómitos, diarrea, crisis colinérgica a dosis elevadas.
Corticosteroides	Prednisona, Prednisolona	Inmunosupresión por inhibición de linfocitos T y B, reduciendo la producción de autoanticuerpos.	Primera elección en MG. Efectivo en 2-3 semanas, dosis más altas requeridas en MG-MuSK.	Osteoporosis, hipertensión, diabetes, aumento de peso, cataratas, úlceras gástricas. 15% de los pacientes pueden no responder.
Inmunosupresores (ahorradores de esteroides)	Azatioprina	Inhibe la síntesis de purinas en linfocitos.	Uso en combinación con corticosteroides para reducir efectos adversos.	Hepatotoxicidad.
	Micofenolato mofetilo	Reduce la proliferación de linfocitos T y B.	Uso combinado o en monoterapia.	Náuseas, diarrea.
	Metotrexato	Inhibe la síntesis de ADN.	Alternativa inmunosupresora.	Mielosupresión, hepatotoxicidad.

Tipo de tratamiento	Fármacos/intervención	Mecanismo de acción	Indicaciones	Efectos adversos
	Tacrolimus	Inhibe la producción de IL-2 en linfocitos T.	Alternativa en combinación con corticoides.	Nefrotoxicidad, hipertensión.
	Ciclosporina	Similar a tacrolimus, pero menos potente.	Uso en casos seleccionados.	Nefrotoxicidad, hipertensión.
Terapias de acción rápida	Plasmaféresis (TPE)	Elimina autoanticuerpos circulantes mediante filtración plasmática.	Crisis miasténica, exacerbaciones graves. Más eficaz en MG-AChR+.	Hipotensión, riesgo de infecciones.
	Inmunoglobulina intravenosa (IgIV)	Modula la respuesta inmune y mejora la transmisión neuromuscular.	Crisis miasténica y exacerbaciones graves. En MG-MuSK tiene eficacia variable (11-61%).	Cefalea, fiebre, reacciones alérgicas.
Cirugía	Timectomía	Eliminación del timo para reducir la producción de autoanticuerpos.	En pacientes con MG-AChR+ sin timoma <50 años. Obligatoria en timoma. No recomendada en MG-MuSK.	No garantiza la remisión completa de la enfermedad.
Tratamiento en embarazadas	Piridostigmina	Primera línea para manejo sintomático.	Mujeres embarazadas con MG.	Náuseas, vómitos, diarrea.
	Prednisona	Inmunosupresor de elección en embarazo.	Casos con necesidad de inmunosupresión.	Riesgo de hipertensión, diabetes gestacional.
	Azatioprina	Inmunosupresor no esteroideo más seguro en embarazo.	Alternativa a corticoides.	Riesgo de prematuridad, bajo peso al nacer.

Tipo de tratamiento	Fármacos/intervención	Mecanismo de acción	Indicaciones	Efectos adversos
	Rituximab	Alternativa en casos graves.	Casos graves donde otros tratamientos no sean efectivos.	Datos limitados sobre seguridad en embarazo.
Crisis miasténica en embarazo	IgIV o Plasmaféresis	Tratamiento de rescate.	Mujeres embarazadas en crisis miasténica.	Control y seguimiento estricto requerido.

Tabla 1. Tratamiento actual de la MG. (1,2,4,9,12)

1.9 Posicionamiento terapéutico en MG

Subtipo de MG	Leve / Moderada	Moderada / Grave	Rescate (Crisis Miasténica)	Intervenciones Específicas
MG-AChR+	-Piridostigmina (eficaz) -Corticoides (prednisona) - Inmunosupresores: azatioprina, micofenolato, tacrolimus	-Corticoides + inmunosupresores -Anti-FcRn: Efgartigimod (70–80%), Rozanolixizumab, Nipocalimab, Batoclimab - Considerar timentomía si <50 años y sin timoma	- Plasmaféresis (85–90%) - IgIV (~80%)	-Timentomía indicada en menores de 50 años sin timoma
MG-MuSK+	- Evitar piridostigmina - Corticoides (dosis altas) -Tacrolimus o micofenolato (preferido a azatioprina)	-Corticoides + inmunosupresores -Anti-FcRn: Rozanolixizumab (60–70%), Nipocalimab (eficacia prometedora) - No timentomía	- Plasmaféresis (preferida) - IgIV (11–61% eficacia, menos recomendable)	- No indicada la timentomía

MG-LRP4+	-Piridostigmina (respuesta variable) - Corticoides + inmunosupresores (azatioprina, micofenolato)	-Corticoides + inmunosupresores (respuesta variable) - Anti-FcRn: uso en estudio, sin evidencia robusta aún	- Plasmaféresis / IgIV (según gravedad)	-Diagnóstico diferencial importante (puede confundirse con ELA en serologías positivas cruzadas)
MG Seronegativa	-Piridostigmina (eficacia inconsistente) - Corticoides + inmunosupresores (ajuste individualizado)	- Igual que AChR+ si clínica compatible - Considerar tratamiento biológico si refractaria	- Plasmaféresis / IgIV (según indicación clínica)	- Importancia de pruebas electrodiagnósticas en ausencia de serología
Embarazo (cualquier subtipo)	-Piridostigmina Prednisona (inmunosupresor de elección) -Azatioprina (fármaco no esteroideo y más seguro)	- Considerar Rituximab en casos graves (datos limitados) -Monitorizar estrechamente	-Plasmaféresis - IgIV	- Riesgo fetal bajo con piridostigmina y prednisona. Azatioprina puede asociarse a bajo peso/prematuridad

Tabla 2. Posicionamiento terapéutico en MG.(1,2,4,9)

1.10 Nuevas dianas terapéuticas

Gracias a una comprensión más profunda de la estructura molecular y las propiedades biológicas de los receptores Fc neonatales (FcRn), estos se presentan como una opción terapéutica prometedora para el tratamiento de la MG. Los receptores FcRn evitan el catabolismo de la IgG al bloquear su degradación lisosomal y favorecer su liberación al espacio extracelular en condiciones de pH fisiológico, lo que prolonga su vida media. Por lo tanto, bloquear el FcRn puede potenciar el catabolismo de la IgG.

Los estudios actuales indican que el FcRn representa una estrategia terapéutica innovadora y versátil, con el potencial de proporcionar beneficios clínicos en pacientes con diferentes perfiles y grados de severidad de la MG.

Los fármacos para evaluar en este trabajo son efgartigimod, rozanolixizumab, nipocalimab, batoclimab.

Fármaco	Mecanismo de acción	Resultados clínicos	Estado
Efgartigimod	Inhibidor de FcRn, reduce IgG patogénicas	Mejoría en MG-ADL y QMG; aprobado por FDA, EMA y Japón	Aprobado para MG-AChR+
Rozanolixizumab	Anticuerpo monoclonal anti-FcRn	Reducción de IgG patogénicas, mejora en MG-ADL, QMG y MGC	En proceso de aprobación
Nipocalimab	Anticuerpo monoclonal anti-FcRn	Disminución de IgG y mejoría en MG-ADL, QMG y MG-QoL15r	En fase 3
Batoclimab	Anticuerpo monoclonal anti-FcRn	Reducción rápida y dosis-dependiente de IgG, mejora en MG-ADL, QMG y MGC	En fase 3

Tabla 2. Nuevas dianas terapéuticas en MG. (2)

2. OBJETIVO

El objetivo principal de este trabajo es evaluar la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la Miastenia Gravis, tanto en pacientes seropositivos como seronegativos. Este análisis se centrará en los antagonistas del receptor neonatal Fc (FcRn), explorando su papel en la modulación inmunológica y su potencial para transformar el manejo clínico de esta enfermedad autoinmune.

3. METODOLOGÍA

Los datos empleados en este trabajo se obtuvieron mediante la consulta directa y acceso, vía internet, en bases de datos bibliográficas especializadas en ciencias de la salud, principalmente MEDLINE (vía PubMed), con el objetivo de realizar una revisión sistemática de la evidencia existente sobre el tema.

Obtención de datos y estrategia de búsqueda

Para definir los términos de búsqueda, se realizó una consulta en DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) con el objetivo de identificar los descriptores más adecuados según los componentes del estudio y obtener los términos MeSH (Medical Subject Headings) correspondientes a los temas

relevantes. Los descriptores empleados fueron: "Myasthenia gravis", "efgartigimod", "rozanolixizumab", "nipocalimab", "batoclimab".

En cuanto a las ecuaciones de búsqueda y filtros aplicados en Medline:

Efgartigimod→ ("Myasthenia Gravis"[MeSH Terms] AND "efgartigimod"[All Fields]) AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter]))

Rozanolixizumab→ ("Myasthenia Gravis"[MeSH Terms] AND "rozanolixizumab"[All Fields]) AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter]))

Nipocalimab→ ("Myasthenia Gravis"[MeSH Terms] AND "nipocalimab"[All Fields]) AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter]))

Batoclimab→ ("Myasthenia Gravis"[MeSH Terms] AND "batoclimab"[All Fields]) AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter]))

Selección de artículos

Se seleccionaron los artículos de interés siguiendo una serie de criterios de inclusión y exclusión:

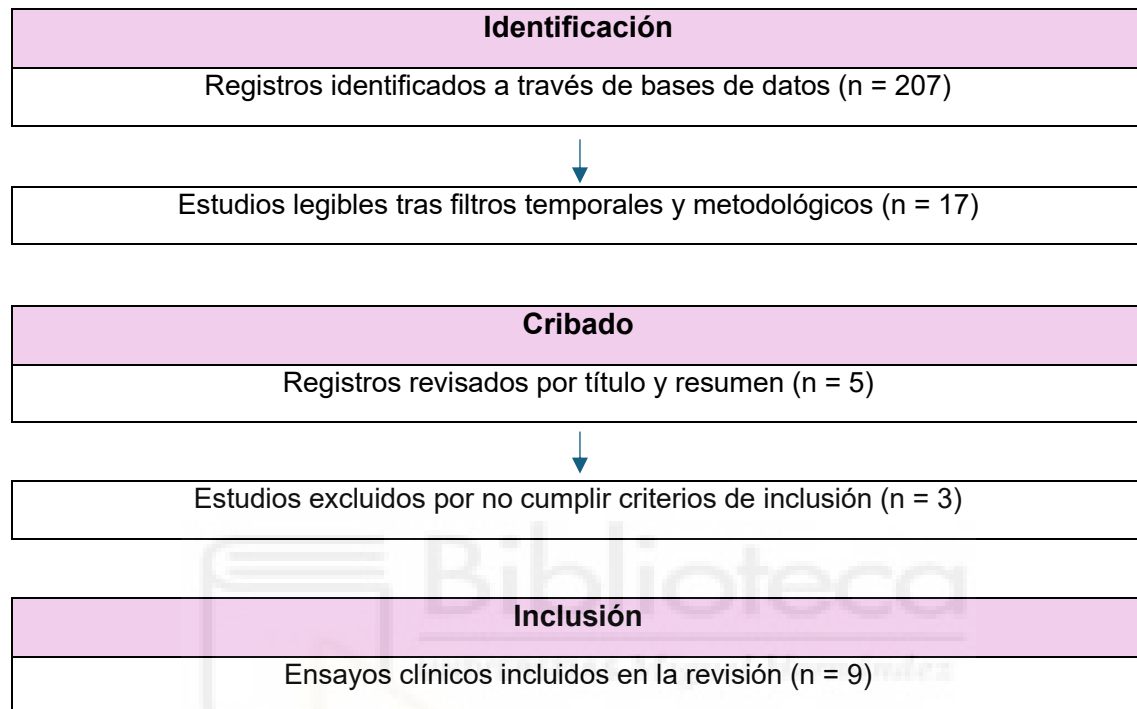
Por un lado, los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos originales en fase II y III sobre el uso de antagonistas de FcRn en MG, estudios publicados en los últimos 10 años, estudios realizados en pacientes humanos con diagnóstico confirmado de miastenia gravis seropositiva o seronegativa sin restricciones de edad y artículos disponibles en inglés o español.

Por otro lado, los criterios de exclusión fueron estudios preclínicos en modelos animales o in vitro, revisiones sistemáticas, metaanálisis o artículos de opinión, estudios que no presentaran datos sobre eficacia y seguridad de los fármacos en evaluación y publicaciones duplicadas o sin acceso al texto completo.

Inicialmente, la búsqueda bibliográfica arrojó un total de 207 artículos. Tras la aplicación de los filtros temporales y metodológicos, se identificaron 19 estudios potencialmente elegibles. Posteriormente, se llevó a cabo una revisión manual de los títulos y resúmenes, descartando aquellos que no cumplían con los

criterios de inclusión. Finalmente, se seleccionaron 9 ensayos clínicos, los cuales fueron analizados en profundidad para la redacción de este trabajo.

A continuación, se presenta un diagrama de flujo que resume el proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión.



4. RESULTADOS

En total se escogieron 9 artículos para llevar a cabo la revisión.

Los artículos evalúan la eficacia y la seguridad de los fármacos que se encuentran en fases de investigación dirigidos al tratamiento de la miastenia gravis.

El análisis detallado de estos resultados se llevó a cabo mediante las siguientes escalas:

MG-ADL: Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living

QMG: Quantitative Myasthenia Gravis Score

MGC: Myasthenia Gravis Composite

MG-QoL15r: Myasthenia Gravis – Quality of Life 15 revised

A continuación, se expone el análisis y revisión de los artículos mencionando el autor (y año), el tipo de estudio, las características, el grupo serológico, el objetivo, el periodo, la intervención realizada, la eficacia y la seguridad.

También, con el fin de garantizar una visión más clara de los resultados, se va a hacer una agrupación y clasificación de los artículos en varios grupos en función del tipo de MG a la que estén dirigidos los ensayos clínicos: generalizada con anticuerpos positivos anti-AchR o anti-Musk positiva y generalizada con anticuerpos positivos anti-AchR.

4.1 EFGARTIGIMOD

Efgartigimod es un anticuerpo monoclonal fragmentado (Fc) que actúa uniéndose con alta afinidad al receptor Fc neonatal (FcRn). El FcRn es una proteína clave en el reciclaje de las inmunoglobulinas G (IgG), así como de la protección en la degradación lisosomal de estas. Al bloquear FcRn, efgartigimod interfiere en esta unión entre FcRn e IgG, afectando al proceso de reciclaje, favoreciendo la degradación lisosomal de IgG, incluidas las IgG de naturaleza patogénica, como los anticuerpos anti-receptores de acetilcolina (anti-AchR) en la MG. Como resultado, se produce una reducción significativa de los niveles circulantes de IgG totales y específicos, lo que contribuye a una mejora de los síntomas clínicos mediados por autoanticuerpos. Puede administrarse tanto por vía intravenosa (IV) como subcutánea (SC). Cabe mencionar que no se trata de un anticuerpo completo sino un fragmento Fc, lo que disminuye el riesgo de citotoxicidad. (13)

- El **primer artículo** estudia la eficacia y seguridad de efgartigimod frente a placebo en pacientes con MG generalizada anti-AchR positiva y negativa.

El criterio de valoración principal fue la dimensión de respondedores en la escala MG-ADL durante el primer ciclo. El 68% de los pacientes tratados con efgartigimod obtuvieron respuesta en la escala MG-ADL en comparación con un 30% en el grupo placebo, con una diferencia estadísticamente significativa.

Además, el 63% de los pacientes que recibía el fármaco respondió en la escala QMG frente a 14% del grupo placebo. Las mejoras en el resto de las escalas

(MGC y MG-QoL15r) fueron estadísticamente significativas con un pico máximo en la semana 4/5. Estas diferencias se detectaron desde la semana 1 y se mantuvieron hasta la séptima semana.

El 40% de los pacientes del grupo experimental consiguieron una expresión mínima de síntomas en oposición al 11% en el grupo control.

En cuanto a la duración de la respuesta, se conservó durante un mayor porcentaje de tiempo en los pacientes tratados con efgartigimod (48,7% del tiempo), mientras que para los pacientes tratados con placebo fue del 26,6%.

Cabe destacar que se observaron respuestas tanto en pacientes que se les había realizado la timectomía previamente como los que no se les había intervenido, siendo más frecuente en los pacientes sin timectomía.

En pacientes con anticuerpos AchR negativos respondieron de manera similar en MG-ADL entre efgartigimod y placebo, mientras que en QMG y MG-QoL15r tuvieron mejor respuesta con efgartigimod.

El perfil de seguridad de efgartigimod fue beneficioso, con eventos adversos leves/moderados parecidos a los del placebo, con un 77% de ocurrencia en pacientes tratados con el fármaco frente a un 84% en el grupo placebo. Los más comunes fueron: cefalea, nasofaringitis y náuseas y sin muertes relacionadas con el estudio. Hubo un 5% de eventos adversos graves (EAG) en pacientes pertenecientes al grupo experimental, en comparación con un 8% de EAG en pacientes del grupo control. (13)

- El **segundo artículo** investiga la eficacia y seguridad de efgartigimod frente a placebo en pacientes con MG generalizada anti-AchR positivos.

En la escala MG-ADL, se contempló una reducción media de 4,4 puntos (55%) en los pacientes tratados con efgartigimod, mientras que en el grupo placebo fue de -2,9 puntos (36%). Las diferencias significativas se alcanzaron a los días 29 y 36.

En relación a la escala QMG, los pacientes del grupo experimental mostraron una reducción media máxima de 5,7 puntos (39% respecto al valor basal) frente

a 2,1 puntos (18%) del grupo control. Se logró la significación estadística tras la primera infusión.

En cuanto a la escala MGC, se observó una disminución de 9,4 puntos (56%) en efgartigimod, en comparación con 4,4 puntos (33%) en placebo.

Para la escala de MG-QoL15r, la disminución fue de 6 puntos (31%) en efgartigimod frente a 2,1 puntos (14%) en placebo. Se obtuvo la significación estadística a los días 22, 29 y 43.

Las evidencias de mejoría aparecieron a los 7 días de la primera infusión, obteniéndose la máxima respuesta entre 1-2 semanas después de la última administración de fármaco.

La mejoría clínica de los síntomas persistió a largo plazo: a los 78 días de la primera infusión, las puntuaciones de las escalas QMG, MG-ADL y MGC seguían mostrando una disminución de 4,8; 3,5 y 7,1 puntos respectivamente.

En definitiva, el 75% de los pacientes tratados con efgartigimod alcanzaron una mejora clínicamente significativa frente al 25% de los pacientes del grupo placebo.

No se produjeron muertes ni eventos adversos graves durante el estudio, y los efectos secundarios fueron leves o moderados y equilibrados entre los grupos. En el grupo tratado con el fármaco, los más comunes fueron cefalea y disminución de monocitos, además de un caso moderado de herpes zóster posiblemente relacionado con el tratamiento. También se observaron rinorrea, mialgias, prurito, alteraciones leves en linfocitos T y B, aumento de neutrófilos y reacciones locales leves en el sitio de infusión.(14)

- El **tercer artículo** evalúa la eficacia y seguridad de efgartigimod frente a inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en pacientes con MG generalizada AchR positivos.

Durante la semana 1 no hubo diferencias estadísticamente significativas entre efgartigimod y IgIV en la escala de puntuación MG-ADL.

En la semana 4, el grupo efgartigimod mostró mejoras en la escala MG-ADL con puntuaciones medias más bajas (2,4) frente a 5,5 en el grupo de IgIV. Además, se observaron avances en la debilidad muscular en todos los grupos musculares (sobre todo extremidades y respiratorios) en el grupo de pacientes tratados con efgartigimod. No hubo diferencias en la reducción de piridostigmina ni en la tasa de expresión mínima de síntomas en esta semana.

En la semana 8, se mostró una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones de MG-ADL entre los dos grupos, obteniendo el grupo de efgartigimod puntuaciones más bajas (2,4) en comparación con 4,1 de IgIV. No obstante, no hubo diferencia significativa entre los grupos en la disminución de las puntuaciones de MG-ADL total desde el inicio.

También, el 88% alcanzaron una respuesta clínica a la semana 4, incrementando al 91% en la semana 8.

En cuanto a la seguridad, no se notificaron eventos adversos graves (EAG) en el grupo de efgartigimod. En el grupo de IgIV se registraron dos casos de cefalea leve y un caso de infección pulmonar.(15)

Autor (año)	Howard JF et al. (2021).	Howard JF et al. (2019).	Zhang et al. (2024)
Tipo de estudio	Ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.	Ensayo clínico fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Estudio observacional prospectivo comparativo.
Características	216 pacientes evaluados, 167 aleatorizados; 77% AChR+; características representativas de MG generalizada.	24 pacientes con MG generalizada, AChR+; asignación 1:1 a fármaco o placebo.	74 pacientes ≥65 años con MG generalizada AChR+; 25 con efgartigimod y 49 con IgIV.
Grupo serológico	AChR+ y AChR-	AChR+	AChR+
Objetivo	Evaluar la eficacia y seguridad de	Investigar la seguridad y explorar	Comparar eficacia y seguridad de

	efgartigimod en pacientes con MG generalizada con o sin anticuerpos anti-AChR.	la eficacia de efgartigimod en MG generalizada.	efgartigimod vs IgIV en MG en ancianos.
Periodo de estudio	26 semanas.	11 semanas.	8 semanas.
Intervención realizada	Efgartigimod 10 mg/kg IV, 4 infusiones semanales (ciclo 1), ciclos adicionales según respuesta clínica	10 mg/kg de efgartigimod IV o placebo (4 dosis durante 3 semanas), seguimiento de 8 semanas.	Efgartigimod mediante infusiones semanales de 10 mg/kg (máx. 1200 mg) durante 4 semanas y IgIV (400 mg/kg diarios) durante 5 días consecutivos.
Eficacia	Mejoras significativas en MG-ADL (68%), QMG (63%), MGC y MG-QoL15r; respuesta desde semana 1 hasta semana 7	Mejoras en MG-ADL (4,4 puntos), QMG (5,7 puntos), MGC (9,4 puntos), MG-QoL15r (6 puntos); respuesta al día 7	MG-ADL mejora superior a IVIg en semanas 4 y 8; mejora muscular; 88-91% respondió clínicamente; mejora relevante en QMG, MGC.
Seguridad	Eventos adversos leves/moderados: 77% con efgartigimod vs 84% con placebo; 5% EAG (vs 8%)	Sin muertes ni EAG; efectos leves/moderados equilibrados entre grupos	Sin EAG en efgartigimod; cefalea leve e infección pulmonar en IgIV

Tabla 4. Resumen de resultados de efgartigimod. (13–15)

4.2 ROZANOLIXIZUMAB

Rozanolixizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que pertenece a la clase IgG4 y que actúa bloqueando el receptor Fc neonatal (FcRn). Al igual que el efgartigimod, aumenta el catabolismo lisosomal de IgG al afectar al proceso de conservación de las IgG en la degradación intracelular. Esto provoca una reducción rápida y mantenida de los niveles séricos de IgG, como los anticuerpos

anti-AchR en la MG. Se administra por vía SC, mejorando la comodidad del paciente a diferencia de la administración intravenosa de otros fármacos, como nipocalimab. No obstante, este perfil SC puede relacionarse con reacciones locales en el lugar de inyección tales como dolor, enrojecimiento o hinchazón. Además, presenta una vida media entre 6 y 10 días, lo que posibilita su administración semanal. (16)

- El **primer artículo** analiza la eficacia y seguridad de rozanolixizumab en comparación con placebo en pacientes con MG generalizada positiva para anti-AchR o anti-MuSK.

Se evaluó el cambio en las puntuaciones de la escala MG-ADL desde el inicio hasta el día 43. Los pacientes tratados con el fármaco mostraron una mejora destacable frente al placebo, con una reducción media de -3,37 y de -3,40 puntos para las dosis de rozanolixizumab 7 y 10mg/kg respectivamente. Sin embargo, en el grupo placebo se obtuvo una reducción media de -0,78 puntos (diferencias estadísticamente significativas).

El fármaco produjo disminuciones significativas en MG-ADL en pacientes anti-AchR y mejoras aún más notorias en pacientes anti-MuSK (reducciones de -7,28 con 7 mg/kg y de -4,16 con 10 mg/kg) frente a un aumento de 2,28 de la puntuación en el grupo control.

Hubo una mayor proporción de pacientes tratados mostró mejoras clínicamente significativas en las escalas MG-ADL (≥ 2 puntos), QMG y MGC (≥ 3 puntos). En particular, todos los pacientes con anticuerpos MuSK positivos que recibieron rozanolixizumab (ambas dosis) respondieron al tratamiento. En contraste, solo el 14 % de los pacientes del grupo placebo alcanzó esa mejora en la escala MG-ADL.

Además, una mayor proporción de pacientes alcanzó expresión mínima de síntomas (EMS), siendo del 26% para la dosis 7mg/kg y 28% para 10 mg/kg. En cambio, fue del 3% para los pacientes tratados con placebo.

Acerca de los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE), fueron más recurrentes en los grupos de rozanolixizumab que en los de placebo. Los efectos

más habituales fueron cefalea, diarrea, fiebre y náuseas. Las cefaleas graves fueron poco frecuentes y se resolvieron con analgésicos. La incidencia de infecciones fue similar entre placebo y la dosis del fármaco de 7 mg/kg (19% y 16% respectivamente), pero mayor en el grupo de 10 mg/kg (30%), sin registrarse infecciones oportunistas. Las interrupciones del tratamiento fueron más frecuentes con la dosis más alta, debidas a diarrea, vómitos, herpes orales o trombosis. No se observaron reacciones graves de hipersensibilidad ni alteraciones relevantes en los parámetros clínicos de seguridad. Ningún paciente tratado con el fármaco requirió terapia de rescate durante el tratamiento.(16)

- El **segundo artículo** se trata de un estudio de extensión abierto (open-label) para los pacientes que completaron el estudio MycarinG. Este estudio (MG0004) es la continuación del primer artículo (MycarinG) para evaluar el uso a largo plazo. Se evaluó la eficacia y seguridad de rozanolixizumab administrado semanalmente y crónico en pacientes con MG generalizada positiva para anti-AchR o anti-MuSK.

En cuanto a los resultados en seguridad, el 85,7% de los pacientes padecieron al menos un evento adverso emergente del tratamiento (EAET), de intensidad leve/moderada mayoritariamente. Los más habituales fueron cefalea, diarrea y disminución de IgG en sangre.

Se notificaron eventos adversos graves en el 12,9% de los pacientes, como empeoramiento de debilidad muscular y pericarditis, pero ninguno de ellos fue asociado al fármaco según los investigadores.

3 pacientes (recibían la dosis de 7mg/kg) abandonaron el estudio por EAE, dos de ellos por empeoramiento de la enfermedad (MG) y uno debido a insuficiencia cardiaca. No se presenciaron infecciones oportunistas, reacciones anafilácticas ni de hipersensibilidad grave. También, a una paciente embarazada se le suspendió el tratamiento y el bebe nació sano.

Los resultados relacionados con la eficacia tuvieron mejoras significativas en las diferentes escalas evaluadas. En la escala MG-ADL, el decrecimiento medio máximo fue de 3,1 puntos en los pacientes que recibían la dosis de 7 mg/kg, y

de 4,1 puntos en los pacientes del grupo 10mg/kg (las primeras disminuciones destacadas fueron observadas ya tras 4 infusiones de fármaco).

En la escala MGC también se contemplaron mejoras en las puntuaciones, siendo de -6,1 puntos para la dosis de 7 mg/kg y de -9,1 para la dosis de 10 mg/kg). Asimismo, en la escala QMG hubo reducciones máximas de 5,4 y 6,2 puntos para los grupos de 7 y 10 mg/kg respectivamente.

Las mejoras se sostuvieron hasta la semana 33, aunque después de ese punto la cantidad de pacientes disminuyó de manera considerable.

Los pacientes reportaron mejoras en síntomas como debilidad muscular, fatiga, debilidad bulbar y se alcanzaron reducciones máximas de hasta 12,1 puntos en el índice de deterioro de MG y de 6,5 puntos en la escala MG-QoL15r en el grupo tratado con 10 mg/kg.

Cuatro pacientes (todos pertenecientes al grupo de 7 mg/kg), requirieron terapia de rescate con Ig IV, algunos de ellos después de haber interrumpido temporalmente el tratamiento con rozanolixizumab.(17)

- El **tercer artículo** estudia la eficacia y seguridad de rozanolixizumab en comparación con placebo en pacientes con MG generalizada positiva para anti-AchR o anti-MuSK.

Durante el periodo 1 (hasta el día 19), en la escala QMG (criterio de valoración principal) el fármaco obtuvo una reducción media de -1,8 puntos en comparación con -1,2 puntos del placebo (diferencia no significativa). En la escala MG-ADL se observó una mejora más relevante con rozanolixizumab (-1,8 puntos) frente a placebo (-0,4 puntos). También, en MGC el fármaco mostró una disminución de -3,1 puntos frente a placebo (-1,2 puntos).

Las tasas de respuesta clínica fueron más elevadas con rozanolixizumab destacando en MG-ADL (48%) en oposición al placebo (14%), destacando que la mayor mejoría se contempló el día 22 (una semana después de la última dosis).

En el transcurso del periodo 2, la mejoría en QMG, MG-ADL y MGC se consolidó y alcanzó su punto máximo entre los días 43 y 50. Tras la suspensión del tratamiento, las puntuaciones fueron regresando gradualmente a los valores basales hasta el día 99. Los pacientes que pasaron de 7 mg/kg a 4 mg/kg mantuvieron una mejoría moderada.

En el Periodo 1, el 76 % de los pacientes con rozanolixizumab y el 73 % con placebo percibieron algún evento adverso (EA). No hubo eventos adversos graves (EAG) provocados por el tratamiento con el fármaco. Cuatro pacientes tratados con rozanolixizumab abandonaron por EA (uno por crisis de MG y tres por cefaleas graves/moderadas).

La cefalea fue el más recurrente (57 % con rozanolixizumab mientras que un 14 % con placebo, todas resueltas con tratamiento estándar. Las infecciones como nasofaringitis e infecciones respiratorias tuvieron tasas semejantes entre grupos, sin infecciones graves ni oportunistas.(18)

Autor (año)	Vera Bril, Artur Drużdż, et al. (2023)	Vera Bril, et al. (2024)	Vera Bril, et al. (2021)
Tipo de estudio	Ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Ensayo clínico fase 3, de extensión abierto, multicéntrico.	Ensayo clínico fase 2a, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.
Características	200 pacientes con MG generalizada AChR+ o MuSK+.	Pacientes del estudio previo MycarinG con MG generalizada AChR+ o MuSK+.	43 pacientes con MG generalizada moderada a grave (QMG ≥ 11), AChR+ o MuSK+, candidatos a IgIV o PLEX.
Grupo serológico	AChR+ / MuSK+	AChR+ / MuSK+	AChR+ / MuSK+
Objetivo	Evaluar eficacia y seguridad de rozanolixizumab en adultos con MG generalizada.	Evaluar eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento semanal crónico.	Evaluar eficacia y seguridad de rozanolixizumab SC.
Periodo de estudio	14 semanas.	60 semanas.	14 semanas.

Intervención realizada	Rozanolixizumab SC semanal (7 o 10 mg/kg) durante 6 semanas vs placebo	Rozanolixizumab subcutáneo semanal (7 o 10 mg/kg) hasta 52 infusiones; se permitía cambio de dosis según criterio médico; disponible terapia de rescate con IgIV o PLEX en caso de empeoramiento clínico.	Periodo 1: 3 infusiones SC semanales de rozanolixizumab 7 mg/kg o placebo; Periodo 2: Realeatorización a rozanolixizumab 7 mg/kg o 4 mg/kg (3 infusiones SC semanales adicionales).
Eficacia	Rozanolixizumab mostró mejoras significativas en MG-ADL, MGC y QMG frente a placebo. El cambio en MG-ADL al día 43 fue de -3.37 (7 mg/kg) y -3.40 (10 mg/kg) vs. -0.78 con placebo.	Se mantuvo la eficacia a largo plazo. Mejoras sostenidas: MG-ADL: -3.1 (7 mg/kg), -4.1 (10 mg/kg). MGC: -6.1 y -9.1. QMG: -5.4 y -6.2.	Mejoría en MG-ADL (-1.8 vs -0.4) y MGC (-3.1 vs -1.2). No significativa en QMG. Tasa de respuesta en MG-ADL del 48% con rozanolixizumab vs 14% con placebo.
Seguridad	EA más comunes: cefalea, diarrea, náuseas, fiebre. Infecciones similares a placebo excepto en 10 mg/kg (30%). Más interrupciones en dosis alta. No hubo reacciones graves ni terapia de rescate necesaria.	85.7% presentó al menos un EA (mayoría leves/moderados). Eventos graves en 12.9% (no atribuibles al fármaco). 3 abandonos por EA. No hubo anafilaxia ni infecciones graves. Bebé sano tras embarazo.	76% reportaron EA con rozanolixizumab (vs 73% placebo). Cefalea más común (57% vs 14%). 4 abandonos por EA. Sin EAG relacionados, ni infecciones graves u oportunistas.

Tabla 5. Resumen de resultados de rozanolixizumab. (16–18)

4.3 NIPOCALIMAB

Nipocalimab es un anticuerpo monoclonal humano de la clase IgG1 que se dirige contra el receptor FcRn. Su acción principal es impedir la unión entre FcRn e IgG en el entorno ácido de los endosomas, evitando el reciclaje de las IgG hacia la circulación. Al igual que los anteriores, esto conlleva un aumento en el catabolismo lisosomal de las IgG, reduciendo los niveles de los anticuerpos anti-AchR. Actualmente, está formulado para ser administrado únicamente por vía intravenosa, lo cual permite un control exacto de la dosis y de la exposición sistémica. En cambio, supone una logística hospitalaria más compleja y la incomodidad en los pacientes en comparación con los fármacos de administración subcutánea. (19)

- El **primer artículo** investiga la eficacia y seguridad del nipocalimab IV en pacientes con MG generalizada positivos en anti-AchR y en anti-MuSK en comparación con pacientes tratados con placebo.

En este estudio, la administración del fármaco se tuvo que suspender debido a la pandemia de COVID-19. Esto conllevó a la retirada de pacientes y demoras en las visitas de seguimiento.

Con respecto a la seguridad, fue semejante entre ambos grupos con porcentajes de 83,3% y 78,6% de TEAEs en nipocalimab y en placebo respectivamente. Cabe destacar que no hubo muertes ni interrupciones con TEAEs en los pacientes tratados con el fármaco, aunque en los pacientes del grupo control sí que se reportaron suspensiones de tratamiento por empeoramiento de la enfermedad.

Hubo varios eventos graves durante el ensayo como ictus isquémico o dolor muscoesquelético postquirúrgico, pero ninguno ocasionado con el tratamiento.

Los eventos adversos más recurrentes en pacientes que recibían el nipocalimab fueron diarrea, cefalea y nasofaringitis. También, el colesterol total, HDL y LDL aumentaron ligeramente de forma dosis-dependiente pero no tuvieron especial relevancia.

Acerca de la eficacia, se observó que en la escala MG-ADL hubo una reducción de -3,7 puntos para las dosis de 30 mg/kg Q4W y 60 mg/kg Q2W, frente a una

reducción de -2,4 puntos en el grupo placebo (diferencia no significativa entre grupos).

En cuanto a la escala QMG, se detectaron progresos ligeros en nipocalimab, con reducciones de -5,9 puntos, en oposición al placebo, con disminuciones de -3,7 puntos (no significativa).

En la escala MG-QoL-15r, se registró un decrecimiento de la puntuación para la dosis de 30 mg/kg del fármaco, con una diferencia estadísticamente significativa de -5,1 puntos frente al placebo.

A pesar de que ninguna dosis evidenció superioridad significativa en comparación con placebo en MG-ADL, sí que se observó una tendencia positiva de dosis-respuesta desde el inicio hasta el día 57.(20)

- El **segundo artículo** estudia la eficacia y seguridad de nipocalimab frente a placebo en pacientes con MG generalizada.

La principal variable medida es el cambio medio de mínimos cuadrados desde el inicio en la escala MG-ADL, durante las semanas 22,23 y 24. En esta escala, el nipocalimab obtuvo una reducción media de -4,7 puntos a diferencia del placebo que la reducción media fue de -3,25 puntos (respuesta estadísticamente significativa).

En relación con la escala QMG, la diferencia entre ambos grupos fue también estadísticamente significativa, siendo la disminución de la puntuación del nipocalimab -4,86 puntos y del grupo placebo -2,05 puntos.

Además, en los pacientes tratados con el fármaco, hubo 16,2% más pacientes que consiguieron una mejora de 2 puntos en la escala MG-ADL a lo largo de las semanas 22 a 24, en oposición al grupo que fue tratado con placebo. Sin embargo, en las semanas 1 y 2 las diferencias entre ambos grupos fueron no significativas (8,4% de diferencia).

En cuanto a la expresión mínima de síntomas, el 31% de los pacientes pertenecientes al grupo experimental alcanzaron un estado con síntomas mínimos (escala MG-ADL entre 0 y 1) en al menos un momento durante el

ensayo. Por el contrario, en el grupo control, solo el 13% logró ese nivel alguna vez. Asimismo, el 10% de los pacientes que recibían nipocalimab conservaron una puntuación MG-ADL de 0-1 en el 75% o más de las evaluaciones durante la fase doble ciego. En cambio, en el grupo que recibía placebo solo el 1% logró sostener este nivel durante ese tiempo.

Con relación a la seguridad, la incidencia entre ambos grupos fue similar (la mayoría leves/moderados). Los eventos destacados fueron edema periférico, que se presentó en el 11% de pacientes con nipocalimab (0% en placebo), infección del tracto urinario fue del 5% en nipocalimab mientras que del 2% en placebo, así como crisis miasténicas (una en el grupo de nipocalimab y dos en el grupo placebo). Hubo varias muertes durante el estudio, una en el grupo tratado con el fármaco debida a una crisis miasténica y dos en el grupo control por paro cardíaco e infarto de miocardio. Acontecieron interrupciones en el tratamiento por eventos adversos, en el grupo de nipocalimab el 5% y en el grupo placebo el 7% de los pacientes. (21)

Autor (año)	Howard et al., 2024	Carlo Antozzi et al., 2024.
Tipo de estudio	Ensayo clínico fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.
Características	68 pacientes con MG generalizada; 94% anti-AChR, 6% anti-MuSK.	199 adultos con miastenia gravis generalizada con tratamiento estándar estable; con anticuerpos positivos (AChR, MuSK, LRP4)
Grupo serológico	Anti-AChR / Anti-MuSK	Anti-AChR / Anti-MuSK / Anti-LRP4
Objetivo	Evaluar la seguridad y eficacia de nipocalimab IV en pacientes con respuesta inadecuada a la terapia estándar.	Evaluar la eficacia y seguridad de nipocalimab en comparación con placebo en pacientes con miastenia gravis generalizada.
Periodo de estudio	16 semanas.	24 semanas fase de tratamiento; extensión abierta en curso.

Intervención realizada	Aleatorización 1:1:1:1:1 a: - Placebo IV Q2W - Nipocalimab 5 mg/kg Q4W - Nipocalimab 30 mg/kg Q4W - Nipocalimab 60 mg/kg Q2W - Nipocalimab dosis única 60 mg/kg Infusiones cada 2 semanas en todos los grupos para mantener cegamiento (5 infusiones en total).	Nipocalimab: dosis carga 30 mg/kg, luego 15 mg/kg cada 2 semanas vs placebo.
Eficacia	- MG-ADL: reducción de -3,7 puntos en dosis 30 y 60 mg/kg vs -2,4 en placebo (no significativa) - QMG: -5,9 vs -3,7 puntos (no significativa) - MG-QoL-15r: diferencia significativa de -5,1 puntos para 30 mg/kg - Tendencia dosis-respuesta positiva hasta el día 57	- MG-ADL: reducción media de -4,7 vs -3,25 puntos (significativa) - QMG: reducción de -4,86 vs -2,05 puntos (significativa) - 16,2% más pacientes con mejora ≥ 2 puntos en MG-ADL (semanas 22-24) - 31% alcanzaron MG-ADL 0-1 en algún momento vs 13% (placebo) - 10% mantuvieron MG-ADL 0-1 en $\geq 75\%$ de evaluaciones vs 1% (placebo).
Seguridad	- TEAEs: nipocalimab 83,3% vs placebo 78,6% - Eventos frecuentes: diarrea, cefalea, nasofaringitis - Aumento leve de colesterol total, HDL y LDL (dosis-dependiente) - Eventos graves no relacionados con el tratamiento - Sin muertes ni interrupciones por TEAEs en nipocalimab (sí en placebo)	- Efectos adversos mayoritariamente leves/moderados - Eventos frecuentes: edema periférico (11% vs 0%), ITU (5% vs 2%) - Crisis miasténicas: 1 en nipocalimab, 2 en placebo - Muertes: 1 (nipocalimab, crisis miasténica), 2 (placebo, causas cardíacas) - Interrupciones por TEAEs: 5% (nipocalimab) vs 7% (placebo)

Tabla 6. Resumen de resultados de nipocalimab. (20,21)

4.4 BATOCLIMAB

Batoclimab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1 que se une al FcRn, inhibiendo su función y promoviendo la degradación de IgG patogénicas. Este mecanismo permite disminuir significativamente los niveles plasmáticos de IgG, contribuyendo a reducir la actividad de los anticuerpos en MG. Su administración es subcutánea, lo que supone una ventaja en cuanto a comodidad y menor necesidad de recursos hospitalarios. Presenta una vida corta entre 10-12 días, lo que supone una dosificación semanal o quincenal para mantener niveles estables de descenso de IgG.(22)

Este artículo evalúa la seguridad, tolerabilidad y eficacia de batoclimab frente a placebo en pacientes con MG generalizada con anticuerpos anti-AchR.

Este fármaco fue bien tolerado y con eventos adversos similares entre ambos grupos. Un paciente que recibía batoclimab 680 mg, sufrió un EA grave por infección de herpes simple, relacionado con el tratamiento por el investigador. Además, otro paciente experimentó agravamiento de la MG durante la fase de seguimiento (recibía 340 mg de batoclimab) pero este evento no fue relacionado con el fármaco.

También, se observaron disminuciones medias dosis-dependientes en la albumina sérica de -12 g/L y de -11,2 g/L para las dosis de 680 y 340 mg de batoclimab respectivamente, pero recuperaron los valores normales al final del seguimiento. De igual manera, se experimentó un aumento temporal de los niveles de colesterol total, LDL y HDL sobre todo en los pacientes que recibían la dosis de 680 mg, pero volvieron a los niveles basales al finalizar el seguimiento.

En cuanto a las escalas de puntuación para valorar la eficacia clínica, como MG-ADL, QMG y MGC, mostraron que los pacientes tratados con batoclimab obtuvieron puntuaciones promedio más bajas en oposición a aquellos pacientes que recibieron placebo durante la fase doble ciego.

A lo largo de la sexta semana desde el inicio del tratamiento doble ciego, se observaron reducciones en la escala MG-ADL de -3,8 puntos de media en el

grupo batoclimab y de -0,2 puntos en el grupo placebo. En la escala QMG las disminuciones medias fueron de -3,9 y -1,8 puntos para los grupos batoclimab y placebo respectivamente. En la escala MGC también se contemplaron decrecimientos de -8 puntos para los pacientes tratados con el fármaco frente a -0,8 puntos para los pacientes tratados con placebo.

A pesar de que las reducciones numéricas en todas las escalas fuesen mayores en los pacientes del grupo experimental que en los del grupo control, no se logró significación estadística. Esto fue debido al tamaño pequeño de la muestra, ya que solo 17 pacientes participaron en el ensayo; a la alta variabilidad entre pacientes y que el ensayo no fue potenciado para evaluar la eficacia, sino seguridad. (22)

Autor (año)	Richard J Nowak et al., 2023
Tipo de estudio	Ensayo clínico fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico
Características	17 pacientes con miastenia gravis generalizada seropositiva (anti-AChR), de 11 centros en Canadá y EE. UU., divididos en 3 brazos (batoclimab 340 mg, 680 mg, placebo); extensión abierta opcional de 6 semanas con batoclimab 340 mg.
Grupo serológico	Anti-AChR
Objetivo	Evaluar seguridad, tolerabilidad, y eficacia clínica preliminar de batoclimab subcutáneo en gMG.
Periodo de estudio	12 semanas para los que participaron en la extensión abierta; 18 semanas para los que no participaron.
Intervención realizada	Inyecciones SC semanales de batoclimab 340 mg, 680 mg o placebo durante 6 semanas; en la extensión abierta, batoclimab 340 mg cada 2 semanas por 6 semanas.
Eficacia	-MG-ADL: -3,8 (batoclimab) vs -0,2 (placebo) -QMG: -3,9 (batoclimab) vs -1,8 (placebo) -MGC: -8 (batoclimab) vs -0,8 (placebo) - Reducciones dosis-dependientes, pero sin significación estadística debido al tamaño muestral pequeño y alta variabilidad
Seguridad	- Bien tolerado, eventos adversos similares en ambos grupos - 1 caso grave de herpes simple relacionado con batoclimab 680 mg - 1 caso de agravamiento de MG no relacionado con el fármaco

	- Disminución dosis-dependiente de albúmina sérica (hasta -12 g/L), reversible - Aumento temporal de colesterol total, HDL y LDL, más marcado en 680 mg, volvió a valores basales
--	--

Table 7. Resumen de resultados batoclimab. (22)

5. DISCUSIÓN

El análisis compuesto por los ensayos clínicos en este trabajo permite constituir que los anticuerpos monoclonales que actúan de manera específica contra el receptor neonatal Fc, suponen una alternativa terapéutica con gran potencial para el tratamiento de la MG generalizada, particularmente en pacientes que presentan anticuerpos anti-AchR positivos, si bien también se han demostrado beneficios en algunos casos seronegativos o con presencia de anticuerpos anti-MuSK.

En primer lugar, efgartigimod ha evidenciado una eficacia significativa en estudios de fase 2 y de fase 3. Las disminuciones en las puntuaciones de las diferentes escalas evaluadas como MG-ADL, QMG y MG-QoL15r fueron sólidas y de impacto clínico, logrando significación estadística en la mayor parte de los ensayos. Cabe destacar su rápido inicio de acción (a partir de la primera semana) y la constancia de los efectos beneficiosos hasta varias semanas después de la última dosificación. Además, en el estudio donde se comparaba con la inmunoglobulina intravenosa, efgartigimod demostró ventajas claras en la mejoría clínica, concretamente en grupos musculares como las extremidades y el sistema respiratorio. Sin embargo, no se obtuvo diferencias significativas en la reducción de piridostigmina ni la tasa de expresión mínima de síntomas. Este perfil clínico, junto con su buen perfil de seguridad (con efectos adversos leves y similares al placebo) respalda su empleo como terapia eficaz, incluso en pacientes de mayor edad.

En segundo lugar, rozanolixizumab ha demostrado una eficacia similar en determinados aspectos. Durante el ensayo de fase 3, se identificaron mejoras relevantes en las escalas MG-ADL, QMG y MGC, tanto en pacientes anti-AchR

como Anti-MuSK, destacando que estos últimos presentan una respuesta más favorable al tratamiento, lo cual es de interés para este tipo de pacientes al presentar peores respuestas a los tratamientos convencionales. Este fármaco es administrado por vía subcutánea presentando así una ventaja para la comodidad del paciente. De esta manera también se minimiza la carga asistencial, a pesar de que pueda generar reacciones locales en el lugar de inyección. Respecto a la seguridad, los eventos adversos más habituales fueron cefalea, náuseas y diarrea siendo más frecuente en pacientes con las dosis más altas.

Por otro lado, el nipocalimab ha sido evaluado en fases más tempranas de desarrollo, aunque ha presentado resultados esperanzadores. Se detectaron patrones de mejora dosis-dependientes en las escalas MG-ADL y QMG, pese a que uno de los ensayos se vio condicionado por la pandemia COVID-19, lo que limitó la recogida de datos y la potencia estadística. En el transcurso del ensayo en fase 3, sí que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de ambas escalas, con una menor puntuación en los pacientes que recibían nipocalimab frente a los del grupo placebo, lo cual indica una clara mejoría en los pacientes tratados con el fármaco. En cambio, se registró una muerte relacionada con crisis miasténica, lo que resalta la relevancia de una correcta monitorización, así como una selección cuidadosa de los pacientes. El perfil de seguridad fue aceptable, aunque se notificaron eventos adversos como edemas periféricos e infecciones urinarias.

Por último, el batoclimab ha proporcionado resultados clínicos prometedores, pero se han visto limitados por un tamaño muestral pequeño en la realización del estudio en fase 2a. Las disminuciones de la puntuación en las escalas MG-ADL, QMG y MGC fueron mayores en los pacientes pertenecientes al grupo experimental frente a los pacientes del grupo control, sin embargo, no se alcanzaron resultados estadísticamente significativos. Con relación a la seguridad, la inexistencia de eventos adversos graves causados por el fármaco y la reversibilidad de cambios bioquímicos como la hipoalbuminemia y el aumento del colesterol, refuerzan su perfil seguro.

En resumen, los resultados de esta revisión corroboran que los anticuerpos monoclonales anti-FcRn ofrecen una nueva estrategia terapéutica efectiva y segura para el manejo de la miastenia gravis, ya que presentan inicios rápidos de acción, beneficios mantenidos en el tiempo y buenos perfiles de seguridad y tolerancia. Además, constituyen una alternativa conveniente en comparación con terapias convencionales como los corticoides o inmunosupresores, que pueden generar eventos adversos a largo plazo y frente a tratamientos de acción rápida como la inmunoglobulina intravenosa o la plasmaféresis, los cuales implican procedimientos más invasivos.

Es preciso destacar que los efectos más beneficiosos del tratamiento se presentaron en pacientes con anticuerpos anti-AchR positivos. En contraste, la información disponible sobre pacientes seronegativos o con anticuerpos anti-MuSK o LRP4 es escasa, aunque los resultados son alentadores. Es conveniente impulsar la participación de estos subgrupos en futuros ensayos clínicos con el fin de consolidar evidencia sólida sobre cómo responden a estos tratamientos. También, algunos fármacos como rozanolixizumab y batoclimab se administran por vía subcutánea, lo cual representa una ventaja ya que de esta forma podría facilitar su uso en el entorno domiciliario y, en consecuencia, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Finalmente, aunque todos los fármacos estudiados actúan bloqueando el FcRn y favoreciendo la degradación de la IgG, presentan diferencias importantes en aspectos como la vía de administración, la dosificación, los efectos adversos y la duración de su acción. Estas variaciones pueden afectar a la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado, en función de las necesidades y preferencias de cada paciente.

6. Limitación del trabajo

Durante la realización del trabajo, una de las principales limitaciones que me he topado ha sido el escaso número de ensayos clínicos disponibles para cada uno de los fármacos estudiados. Se trata de un grupo terapéutico bastante concreto por lo que la evidencia clínica es aún limitada, ya que se encuentran en fases de desarrollo. La selección de estos artículos se basó en los criterios de inclusión y exclusión ya descritos, anteponiendo ensayos clínicos originales en fase II y III que evalúen la eficacia y la seguridad de los tratamientos. Este método garantiza la calidad metodológica de los datos analizados, sin embargo, limita de manera ineludible el número de ensayos incluidos. Por tanto, a pesar de que los resultados logrados son prometedores, se requiere más evidencia científica consistente para ampliar estos hallazgos en el futuro.

7. Conclusión

1. La MG constituye un desafío clínico importante debido a su naturaleza autoinmune, crónica y debilitante, perjudicando la calidad de vida de los pacientes mediante síntomas como la debilidad muscular fluctuante y la fatiga. Esta enfermedad afecta no solo el estado físico del paciente, sino también su bienestar emocional y su capacidad funcional, lo que destaca la necesidad de contar con tratamientos eficaces, seguros y sostenibles en el tiempo.
2. Los tratamientos convencionales engloban los inhibidores de la colinesterasa, los corticoides, los inmunosupresores y terapias de inicio rápido como la IgIV o la plasmaféresis. Si bien estas alternativas han demostrado eficacia en numerosos casos, también conllevan limitaciones importantes, como la aparición de efectos adversos relevantes o una respuesta terapéutica lenta. Por otro lado, no todos los tipos de MG muestran una respuesta óptima a estos tratamientos, como por ejemplo, los pacientes con anticuerpos anti-MuSK o pacientes seronegativos. Todo ello, pone de manifiesto la necesidad de opciones terapéuticas más específicas y mejor toleradas.

3. Efgartigimod, rozanolixizumab, nipocalimab y batoclimab, han evidenciado una eficacia significativa en la disminución de los síntomas de la MG, obteniendo mejoras clínicas significativas y mantenidas en el tiempo, reflejadas en escalas como MG-ADL, QMG, MGC y MG-QoL15r, particularmente en pacientes que presentan anticuerpos anti-AchR.
4. En cuanto a la seguridad y la comodidad del paciente, se ha observado que las nuevas terapias presentan ventajas destacables frente a los tratamientos convencionales. Estos tratamientos se han relacionado con efectos adversos leves o moderados, principalmente de corta duración la mayoría de ellos. Determinados fármacos como rozanolixizumab y batoclimab permiten la administración subcutánea, lo que contribuye a una mayor autonomía por parte del paciente y, además, reducen la carga asistencial. Gracias a estas ventajas, los anticuerpos monoclonales anti-FcRn son una alternativa terapéutica efectiva, bien tolerada y menos invasiva.
5. A pesar de los progresos logrados, resulta imprescindible seguir impulsando la investigación clínica para afianzar el uso de los anti-FcRn en la práctica habitual. Hasta el momento, la mayor parte de la evidencia se ha producido en pacientes con anticuerpos anti-AchR, por lo que el conocimiento sobre su eficacia en pacientes con anticuerpos anti-MuSK y anti-LRP4 sigue siendo escaso. Por ello, es necesario fomentar ensayos clínicos que incluyan poblaciones más heterogéneas y comparaciones directas con las terapias convencionales con el fin de avanzar hacia un abordaje terapéutico más seguro y eficaz para todos los subtipos de la enfermedad.

8. Bibliografía

1. Alabbad S, AlGaeed M, Sikorski P, Kaminski HJ. Monoclonal Antibody-Based Therapies for Myasthenia Gravis. Vol. 34, BioDrugs. Adis; 2020. p. 557-66.
2. Bhandari V, Bril V. FcRN receptor antagonists in the management of myasthenia gravis. Vol. 14, Frontiers in Neurology. Frontiers Media SA; 2023.
3. García-Estévez DA, Fraga-Bau A, García-Sobrino T, Mederer-Hengstl S, Pardo-Fernández J. Epidemiology of myasthenia gravis in the Iberian Peninsula and Latin America. Rev Neurol. 2023;76(2):59-68.
4. Vanoli F, Mantegazza R. Antibody Therapies in Autoimmune Neuromuscular Junction Disorders: Approach to Myasthenic Crisis and Chronic Management. Vol. 19, Neurotherapeutics. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 897-910.
5. Utilidad de los anticuerpos en las enfermedades de la unión neuromuscular_ revisión _ Neurología Argentina.
6. Neuromuscular Barcelona – Unidad de Enfermedades Neuromusculares del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
7. Vanoli F, Mantegazza R. Antibody Therapies in Autoimmune Neuromuscular Junction Disorders: Approach to Myasthenic Crisis and Chronic Management. Vol. 19, Neurotherapeutics. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 897-910.
8. Myasthenia Gravis - StatPearls - NCBI Bookshelf.
9. Kaminski HJ, Sikorski P, Coronel SI, Kusner LL. Myasthenia gravis: the future is here. Vol. 134, Journal of Clinical Investigation. American Society for Clinical Investigation; 2024.
10. MGNet V1.0 07 Sep 2022 MYASTHENIA GRAVIS COMPOSITE SCALE.

11. MGNet V1.0 07 Sep 2022 MYASTHENIA GRAVIS QUALITY OF LIFE-15 REVISED (MG-QOL15R).
12. Vakrakou AG, Karachaliou E, Chroni E, Zouvelou V, Tzanetakos D, Salakou S, et al. Immunotherapies in MuSK-positive Myasthenia Gravis; an IgG4 antibody-mediated disease. Vol. 14, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media SA; 2023.
13. Howard JF, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 1 de julio de 2021;20(7):526-36.
14. Howard JF, Bril V, Burns TM, Mantegazza R, Bilinska M, Szczudlik A, et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 4 de junio de 2019;92(23):e2661-73.
15. Zhang C, Li X, Deng Y, Luo H, Wang S, Yan X, et al. The efficacy and safety between efgartigimod and intravenous immunoglobulin in elderly generalized myasthenia gravis patients. *Clinical Immunology*. 1 de mayo de 2025;274.
16. Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol*. 1 de mayo de 2023;22(5):383-94.
17. Bril V, Benatar M, Andersen H, Vissing J, Brock M, Greve B, et al. Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. *Neurology*. 9 de febrero de 2021;96(6):E853-65.
18. Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Kaminski HJ, Mantegazza R, et al. Safety and efficacy of chronic weekly rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis: the randomized open-label extension MG0004 study. *J Neurol*. 1 de abril de 2025;272(4).

19. New nipocalimab data published in mAbs journal details differentiated molecular design, clinical profile and potential of nipocalimab to treat IgG-driven alloantibody and autoantibody diseases.
20. Antozzi C, Guptill J, Bril V, Gamez J, Meuth SG, Nowak RJ, et al. Safety and Efficacy of Nipocalimab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: Results from the Randomized Phase 2 Vivacity-MG Study. *Neurology*. 23 de enero de 2024;102(2).
21. Antozzi C, Vu T, Ramchandren S, Nowak RJ, Farmakidis C, Bril V, et al. Safety and efficacy of nipocalimab in adults with generalised myasthenia gravis (Vivacity-MG3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 1 de febrero de 2025;24(2):105-16.
22. Nowak RJ, Breiner A, Bril V, Allen JA, Khan S, Levine T, et al. Subcutaneous batoclimab in generalized myasthenia gravis: Results from a Phase 2a trial with an open-label extension. *Ann Clin Transl Neurol*. 1 de enero de 2024;11(1):194-206.