

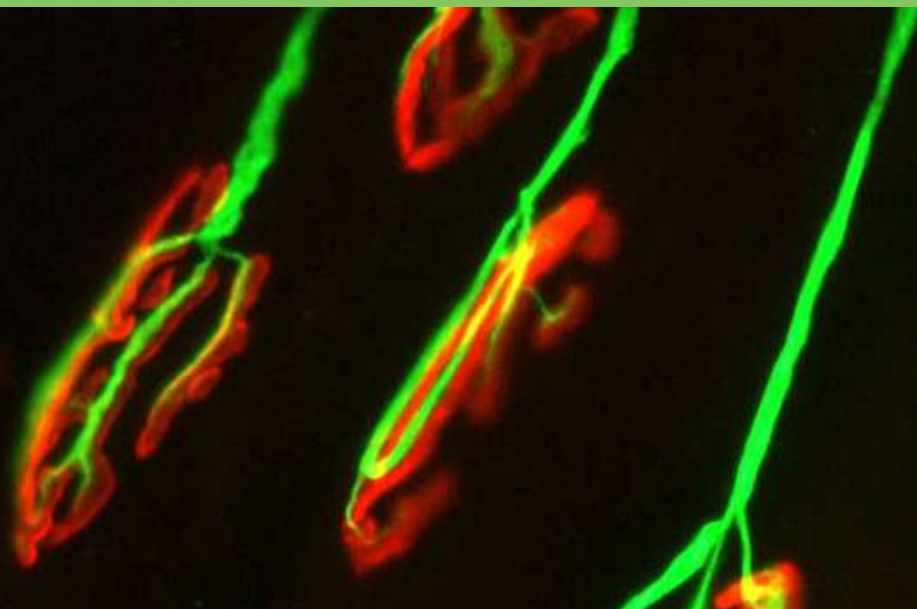
# Preguntas clave en

## Miastenia *gravis*

EDITORES:

ELENA CORTÉS VICENTE

GERARDO GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ



PERMANYER  
[www.permayer.com](http://www.permayer.com)

# Preguntas clave en

## Miastenia *gravis*

EDITORES:

ELENA CORTÉS VICENTE

GERARDO GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ



**PERMANYER**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

# Autores

## Rodrigo Álvarez Velasco

*Unidad de Neuromuscular  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Madrid*

## Carlos Casanovas Pons

*Unidad de Neuromuscular  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario de Bellvitge  
Grupo de Enfermedades Neurometabólicas  
Instituto de Investigación Biomédica  
de Bellvitge (IDIBELL)  
Departamento de Ciencias Clínicas  
Campus de Ciencias de la Salud de Bellvitge  
Universidad de Barcelona  
Hospitalet de Llobregat, Barcelona  
Grupo U759  
Centro de Investigación Biomédica en Red  
en Enfermedades Raras (CIBERER)*

## Pablo Iruzubieta Agudo

*Servicio de Neurología  
Área de Neurociencias  
Hospital Universitario  
Donostia-Osakidetza  
Instituto BioDonostia-BioGipuzkoa  
Facultad de Medicina  
Universidad del País Vasco  
San Sebastián, Guipúzcoa  
Facultad de Medicina  
Universidad de Deusto  
Bilbao, Vizcaya  
CIBERNED (CIBER, Instituto Carlos III)  
Madrid*

## Ivonne Jericó Pascual

*Unidad de Neuromuscular  
Departamento de Neurología  
Hospital Universitario de Navarra  
Grupo de investigación en Enfermedades  
Neuromusculares y de la Neurona Motora  
Navarrabiomed  
Navarra*

## Adolfo López de Munain Arregui

*Servicio de Neurología  
Área de Neurociencias  
Hospital Universitario Donostia-Osakidetza  
Instituto BioDonostia-BioGipuzkoa  
Facultad de Medicina  
Universidad del País Vasco  
San Sebastián, Guipúzcoa  
Facultad de Medicina  
Universidad de Deusto  
Bilbao, Vizcaya  
CIBERNED (CIBER, Instituto Carlos III)  
Madrid*

## Moisés Morales de la Prida

*Unidad de Neuromuscular  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario de Bellvitge  
Grupo de enfermedades Neurometabólicas  
Hospitalet de Llobregat, Barcelona  
Instituto de Investigación Biomédica de  
Bellvitge (IDIBELL)*

## Germán Morís de la Tassa

*Unidad de Enfermedades Neuromusculares  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Central de Asturias  
Instituto de Investigación Sanitaria  
del Principado de Asturias (ISPA)  
Oviedo, Asturias*

# Abreviaturas

<b>Ac</b>	anticuerpo	<b>LRP4</b>	proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad
<b>ACh</b>	acetilcolina	<b>MG</b>	miastenia <i>gravis</i>
<b>AChE</b>	acetilcolinesterasa	<b>MG-ADL</b>	<i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</i>
<b>AZA</b>	azatioprina	<b>MGG</b>	miastenia <i>gravis</i> generalizada
<b>CAM</b>	complejo de ataque a la membrana	<b>MGJ</b>	miastenia <i>gravis</i> juvenil
<b>CAR-T</b>	Terapia T con receptor quimérico de antígeno	<b>MGO</b>	miastenia <i>gravis</i> ocular
<b>CAAR-T</b>	Terapia T con receptor quimérico de autoanticuerpos	<b>MHC</b>	complejo mayor de histocompatibilidad
<b>CMAP</b>	potencial de acción motor compuesto	<b>MMF</b>	micofenolato de mofetilo
<b>CPEO</b>	oftalmoplejía externa progresiva crónica	<b>MuSK</b>	tirosina cinasa específica muscular
<b>ELA</b>	esclerosis lateral amiotrófica	<b>QMG</b>	<i>Quantitative Myasthenia Gravis</i>
<b>FcRn</b>	receptor Fc neonatal	<b>RACH</b>	receptor de acetilcolina
<b>IACHe</b>	inhibidor de la acetilcolinesterasa	<b>RIA</b>	análisis de radioinmunoprecipitación
<b>Ig</b>	inmunoglobulina	<b>RM</b>	resonancia magnética
<b>IgG</b>	inmunoglobulina G	<b>RP</b>	recambio plasmático
<b>IgIV</b>	inmunoglobulina intravenosa	<b>SFEMG</b>	electromiografía de fibra única o aislada
<b>iRNA</b>	RNA de interferencia	<b>SGB</b>	síndrome de Guillain-Barré
<b>IS</b>	inmunosupresor	<b>TC</b>	tomografía computarizada
<b>LEMS</b>	síndrome de Lambert-Eaton	<b>Teff</b>	linfocitos T CD4+ efectores
<b>LES</b>	lupus eritematoso sistémico	<b>Treg</b>	linfocitos T CD4+ reguladores
		<b>UNM</b>	unión neuromuscular

# Índice

## Prólogo

*Gerardo Gutiérrez-Gutiérrez y Elena Cortés Vicente*

VII

## Capítulo 1

### Fisiopatología y epidemiología de la miastenia gravis

*Rodrigo Álvarez Velasco*

1

## Capítulo 2

### Aspectos clínicos de la enfermedad

*Adolfo López de Munain Arregui y Pablo Iruzubieta Agudo*

7

## Capítulo 3

### Diagnóstico y diagnóstico diferencial

*Moisés Morales de la Prida y Carlos Casasnovas Pons*

13

## Capítulo 4

### Tratamiento estándar

*Germán Moris de la Tassa*

21

## Capítulo 5

### Terapias innovadoras

*Ivonne Jericó Pascual*

33

# Prólogo

Bienvenidos a una nueva era en la comprensión y el manejo de la miastenia *gravis*. En el transcurso de las últimas décadas, hemos sido testigos de un progreso significativo en la investigación y tratamiento de esta enfermedad neuromuscular autoinmune. Hoy nos encontramos en un punto crucial en la historia de esta enfermedad, donde la esperanza se ve impulsada por la llegada de innovadores enfoques terapéuticos que prometen mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Esta monografía es el resultado de la colaboración de destacados expertos nacionales, quienes han dedicado sus esfuerzos a desentrañar los diversos aspectos de la miastenia *gravis*. A lo largo de estas páginas, exploraremos la enfermedad desde diversas perspectivas, desde su panorama epidemiológico hasta los avances más recientes en el tratamiento.

Comenzaremos nuestro viaje adentrándonos en la epidemiología buscando comprender la prevalencia y distribución de esta enfermedad en nuestras poblaciones. A continuación nos sumergiremos en los intrincados mecanismos fisiopatológicos que subyacen a esta afección, arrojando luz sobre los procesos inmunitarios que desencadenan sus síntomas característicos.

El diagnóstico preciso es fundamental para ofrecer un tratamiento efectivo, y por ello, nuestros expertos compartirán su visión sobre las metodologías más actuales para identificar y clasificar la miastenia *gravis* en sus diferentes formas.

La parte final de esta monografía se adentrará en el tratamiento. Se revisará el tratamiento tradicional y también las terapias emergentes. Nuestros colaboradores proporcionarán una visión detallada de las opciones terapéuticas que están transformando la forma en que abordamos esta enfermedad.

Al sumergirse en estas páginas, los lectores no solo adquirirán conocimientos actualizados sobre la miastenia *gravis*, sino que también se inspirarán en la prometedora nueva era que se avecina en su tratamiento. Agradecemos a los expertos que comparten sus valiosas perspectivas, contribuyendo así al avance continuo en la comprensión y gestión de esta compleja enfermedad.

Los editores queremos agradecer encarecidamente a argenx su imprescindible colaboración en la realización de esta monografía y su compromiso con la investigación y la mejora del conocimiento sobre la miastenia *gravis*.

Esperamos que esta monografía sirva como una guía integral para médicos, investigadores y cualquier persona interesada en mejorar la vida de los pacientes con miastenia *gravis*.

**Gerardo Gutiérrez-Gutiérrez**

*Unidad de Neuromuscular, Servicio de Neurología*

*Hospital Universitario Infanta Sofía*

*San Sebastián De los Reyes, Madrid*

*Universidad Europea de Madrid*

*Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER)*

**Elena Cortés Vicente**

*Unidad de Enfermedades Neuromusculares*

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*

*Barcelona*

*Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER)*

# Fisiopatología y epidemiología de la miastenia *gravis*

Rodrigo Álvarez Velasco

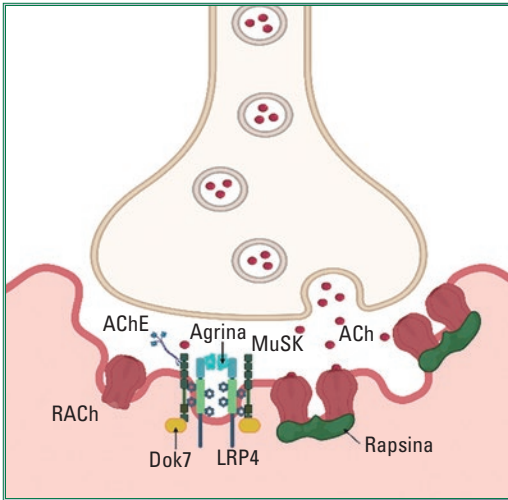
## ¿CÓMO SE ORGANIZA LA UNIÓN NEUROMUSCULAR?

La unión neuromuscular (UNM) es una sinapsis especializada en transmitir una señal eléctrica desde la terminal nerviosa de la motoneurona hasta la fibra muscular, lo que da lugar a la contracción muscular. La UNM se compone de tres elementos principales:

- La porción presináptica. Compuesta por la porción terminal del nervio motor que forma un botón sobre la superficie de la fibra muscular. Dentro de ella se encuentran las vesículas de acetilcolina (ACh). Cuando un potencial de acción llega a la terminal nerviosa se produce la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje, con la consiguiente entrada de calcio al interior de la neurona. Esto produce la fusión de las vesículas de ACh con la membrana celular y la liberación de esta al exterior.
- La hendidura sináptica. Es el espacio existente entre la terminal nerviosa y la fibra muscular al cual se libera la ACh. Contiene la enzima acetilcolinesterasa, que hidroliza la ACh produciendo la terminación de la señal.
- La porción postsináptica. Es una región especializada de la superficie de la fibra muscular. Se organiza formando pliegues enfrentados a

la terminal nerviosa. En ella encontramos los receptores de acetilcolina (RACH) nicotínicos. Estos receptores forman canales transmembrana que tras la unión de la ACh sufren un cambio conformacional que permite su apertura y la consiguiente entrada de sodio al interior de la fibra muscular. Esta entrada es la que desencadena los diferentes procesos que llevan a la contracción muscular.

Para mantener la funcionalidad de la UNM es necesario que exista una alta densidad de RACH en la membrana postsináptica. Diferentes proteínas expresadas a nivel presináptico y postsináptico se encargan de mantener la agregación de los RACH. La agrina, un componente de la lámina basal secretado por la terminal nerviosa, se une a la proteína de la membrana muscular postsináptica LRP4 (proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad) produciendo su interacción con la tirosina cinasa específica muscular (MuSK), otra proteína de la membrana postsináptica. Esta interacción es necesaria para la activación de MuSK y su posterior unión a Dok7 formando un complejo capaz de activar una cascada de señalización intracelular que desemboca en la fosforilación de los RACH. Esta fosforilación permite la unión de la rapsina, que facilita la conformación de agregados de RACH<sup>1</sup> (Fig. 1).



**Figura 1.** Estructura esquemática de la unión neuromuscular. ACh: acetilcolina; AChE: acetilcolinesterasa; LRP4: proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad; MuSK: tirosina cinasa específica muscular; RACH: receptor de acetilcolina. Adaptado de: Gilhus NE, 2016<sup>2</sup>.

## ¿QUÉ ANTICUERPOS INTERVIENEN EN LA ENFERMEDAD?

La miastenia *gravis* (MG) es una enfermedad mediada por anticuerpos. El 80% de los pacientes presenta anticuerpos anti-RACH. Estos son del tipo IgG1 e IgG3 y actúan a nivel postsináptico mediante tres mecanismos principales:

- Activación del complemento con lisis y lesión estructural de la UNM.
- *Cross-linking* de los RACH produciendo internalización y degradación de estos.
- Bloqueo funcional de los RACH.

No existe una clara correlación entre los títulos de anticuerpos anti-RACH y la gravedad o pronóstico de la enfermedad<sup>3</sup>.

El 5% de los pacientes con MG generalizada presenta anticuerpos anti-MuSK. Son de clase IgG4 y no tienen capacidad de activar el complemento. A diferencia de las IgG 1 y 3, las IgG4 son funcionalmente monovalentes. Esto impide la internalización divalente del antígeno, por lo que su único mecanismo de acción es la unión

a MuSK en la zona de interacción con LRP4, impidiendo la interacción de estas dos proteínas, lo que interrumpe la cascada de activación necesaria para la agregación de los RACH en la UNM.

En torno a un 15% de las MG generalizadas y un 50% de las oculares no presentan anticuerpos anti-RACH ni anti-MuSK. Este tipo de MG se denomina seronegativa o más correctamente doble seronegativa. Estos pacientes presentan anticuerpos frente a otros antígenos extracelulares o intracelulares de región postsináptica de la UNM o bien frente a antígenos no identificados hasta la fecha. Algunos de estos anticuerpos son:

- Anticuerpos anti-LRP4. LRP4 es una proteína transmembrana que se une a la agrina liberada por la terminal nerviosa iniciando la vía de señalización mediada por MuSK que promueve la agregación de los anticuerpos anti-RACH. La prevalencia de estos autoanticuerpos difiere de forma importante entre estudios con valores que oscilan entre el 0,8 y 45% de los pacientes con MG seronegativa y se asocia a síntomas más graves que en el resto de pacientes con MG seronegativa. Su patogenicidad se ha demostrado en estudios animales<sup>4</sup>.
- Anticuerpos anticortactina. Fueron descritos en 2014. La cortactina es una proteína intracelular implicada en la vía de señalización agrina/LRP4/MuSK que promueve la agregación de los anticuerpos anti-RACH. Al ser un antígeno intracelular probablemente no se trate de un anticuerpo patogénico, sino más bien de un marcador de la enfermedad. El 19,7% de los pacientes con MG seronegativa, el 4,8% de las seropositivas, el 12,5% de los pacientes con otras enfermedades autoinmunes y el 5,2% de los controles sanos presenta anticuerpos anticortactina. Los pacientes con MG asociada a anticuerpos anticortactina tienen un fenotipo ocular o generalizado leve sin síntomas bulbares<sup>5,6</sup>.
- Anticuerpos anti-músculo estriado. Dirigidos fundamentalmente contra la titina y el receptor de rianodina, ambas proteínas intracelulares expresadas a nivel muscular. No tienen



carácter patogénico, pero su presencia se asocia con timoma, edad de inicio tardío y con un peor pronóstico de la enfermedad, y suelen presentarse junto con anticuerpos anti-RACH.

- Otros anticuerpos que se han relacionado con la MG son anti-Kv1.4, anti-ColQ20 y antiagrina. Su papel patógeno no se ha aclarado hasta el momento, así como tampoco se han relacionado con un cuadro clínico específico. Por ello su utilidad en el diagnóstico de la enfermedad es discutido, requiriéndose la realización de más estudios<sup>7,8</sup>.

### ¿QUÉ MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DESENCADENAN LA PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS?

Los mecanismos que desencadenan la producción de los autoanticuerpos causantes de la MG son poco conocidos y han sido principalmente estudiados en el caso de la MG asociada a anticuerpos anti-RACH.

Estos anticuerpos son producidos por un grupo reducido de clones de células B autorreactivas. Estos clones se generan y proliferan debido a una desregulación en los mecanismos de control de los linfocitos B, ya sea por una selección positiva excesiva o por un defecto en los mecanismos de selección negativa. Tanto en la selección positiva como negativa de las células B, los linfocitos T CD4<sup>+</sup> desempeñan un papel fundamental. Se distinguen dos subpoblaciones principales de linfocitos T CD4<sup>+</sup>: los CD4<sup>+</sup> efectores (Teff), que activan la respuesta inmunitaria, y los CD4<sup>+</sup> reguladores (Treg), que tienen un papel inhibitorio o inmunomodulador. En situaciones normales las células Teff autorreactivas que escapan a los mecanismos de autotolerancia son inhibidas por los linfocitos Treg. Estos últimos se identifican por la expresión del factor de transcripción FOXP3.

Se postula que la MG podría deberse a un desequilibrio entre la acción de las células Teff y Treg. Diversos estudios muestran un aumento de

varios subtipos de linfocitos Teff circulantes en los pacientes con MG asociada a anticuerpos anti-RACH. La mayoría de los estudios no detecta diferencias en cuanto a número absoluto ni relativo de Treg en sangre periférica ni en el timo de pacientes con y sin MG. Sin embargo, sí se ha objetivado la existencia de defectos funcionales en los Treg tanto tímicos como circulantes de los pacientes con MG con una menor capacidad de supresión de los linfocitos Teff *in vitro*. Se desconoce si esta disfunción es un factor preexistente que desencadena la autoinmunidad o bien es un epifenómeno que se produce dentro del contexto inflamatorio de la enfermedad<sup>9-11</sup>.

### ¿QUÉ PAPEL JUEGA EL TIMO EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD?

El timo es un órgano linfóide primario que juega un papel esencial en la maduración de los linfocitos T. Está compuesto por dos tipos celulares principales: células epiteliales y linfocitos en proceso de maduración. Se organiza en dos regiones funcionales diferentes: la corteza y la médula. Los linfocitos T inmaduros procedentes de la médula ósea penetran en la corteza tímica, donde comienzan a reordenar sus receptores T para generar receptores específicos para múltiples antígenos. Cada linfocito T con su receptor T específico debe pasar una serie de puntos de control en el timo antes de convertirse en un linfocito maduro. Estos procesos de control están mediados por las células tímicas epiteliales que funcionan como células presentadoras de antígeno mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). El primer control tiene lugar en la corteza y consiste en la selección positiva de linfocitos T. Solo los linfocitos que son capaces de reconocer al antígeno unido al MHC son seleccionados. En un segundo tiempo, los linfocitos migran hacia la región medular, donde se produce la selección negativa, que consiste en la eliminación de los linfocitos T autorreactivos. Finalmente, estos linfocitos

pasan a la circulación como linfocitos T maduros. El timo realiza estas funciones principalmente durante los primeros años de vida y, a partir de la adolescencia, entra en un proceso fisiológico de involución.

El timo es un órgano crucial en la patogénesis de la MG. Aproximadamente un 80% de los pacientes con MG presentan alteraciones morfológicas en el timo. Estas alteraciones se han relacionado exclusivamente con la MG asociada a anticuerpos anti-RACH y pueden ser de dos tipos: hiperplasia folicular y timoma. Los mecanismos implicados en el desarrollo de la autoinmunidad en estas dos alteraciones son diferentes y aún poco conocidos<sup>12-14</sup>.

### **¿QUÉ MECANISMOS INMUNOLÓGICOS INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE MIASTENIA GRAVIS EN PACIENTES CON HIPERPLASIA FOLICULAR?**

La hiperplasia folicular es más frecuente en pacientes jóvenes. Se caracteriza por la formación de numerosos centros germinales donde se produce la maduración de los linfocitos B autorreactivos productores de anticuerpos anti-RACH. Esto explicaría la mejoría de los síntomas miasténicos que se produce en estos pacientes tras la timectomía. Existen dudas sobre cuáles son las causas iniciales que desencadenan esta producción de autoanticuerpos. Se cree que la expresión de fragmentos de RACH por medio de moléculas de MHC de clase II en la superficie de las células epiteliales del timo hiperplásico desencadena la activación de linfocitos T CD4+ autorreactivos, que a su vez activa la producción de anticuerpos anti-RACH por parte de los linfocitos B. Estos anticuerpos se unirían a los RACH presentes de forma fisiológica en la superficie de las células mioides del timo. Los complejos antígeno-anticuerpo formados activarían células presentadoras de antígeno, que retroalimentarían la activación de linfocitos T CD4+ autorreactivos aumentando la producción de anticuerpos anti-RACH maduros frente a distintos epitopos.

### **¿QUÉ MECANISMOS INMUNOLÓGICOS INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE MIASTENIA GRAVIS EN PACIENTES CON TIMOMA?**

El timoma es una neoplasia de las células epiteliales del timo, la cual se ha asociado a diferentes enfermedades autoinmunes. La MG es la enfermedad autoinmune más frecuentemente relacionada con el timoma. Entre el 10 y el 20% de los pacientes con MG presentan un timoma, y aproximadamente el 30% de pacientes con timoma padecen MG. La edad de inicio de la MG en estos casos suele ser más tardía que en los pacientes con MG asociada a hiperplasia folicular, en torno a los 50 años. En comparación con la MG asociada a hiperplasia folicular, el origen de la autoinmunidad en la MG asociada a timoma está menos establecido y la respuesta a la timectomía es menor. Los timomas contienen linfocitos T CD4+ y CD8+ policlonales procedentes de precursores de la médula ósea que juegan un papel central en la patogénesis de la MG. En los pacientes con timoma y MG existe un desequilibrio en el número de linfocitos T CD4+ con exceso de células efectoras y un defecto en reguladoras tanto a nivel tímico como en sangre periférica. Esta desregulación en la composición linfocitaria en el timo conduciría a la activación de linfocitos B autorreactivos a nivel de centros germinales situados en el tejido peritumoral donde se llevaría a cabo la producción de anticuerpos anti-RACH. Se desconoce cuál es el proceso inicial que provoca este desequilibrio. Varios estudios apuntan a un defecto en el regulador autoinmune AIRE que estimula la presentación de autoantígenos por las células epiteliales del timo, favoreciendo así la tolerancia inmunitaria. La expresión de AIRE se encuentra directamente relacionada con la expresión del RACH en las células epiteliales tímicas. AIRE se expresa de forma deficiente en el interior del timoma, aunque sin diferencias entre pacientes con y sin MG. Por lo tanto, el motivo por el cual unos pacientes con timoma desarrollan MG y otros no sigue siendo desconocido.

### ¿HAY ALGÚN FACTOR GENÉTICO IMPLICADO EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD?

La MG tiene una concordancia superior en gemelos homocigóticos (35,5%) en comparación con los heterocigóticos (5%), lo que sugiere la existencia de un componente genético importante. Diversos polimorfismos en genes relacionados con la inmunidad (*HLA*, *PTPN22*, *IL4R $\alpha$* , *IL10*...) se han asociado con una mayor susceptibilidad para desarrollar MG en estudios de genes candidatos. Recientemente un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) realizado en pacientes con MG con anticuerpos anti-RACH encontró asociación entre tres polimorfismos y el desarrollo de MG: rs231770 en *CTLA4*, rs9271871 en *HLA-DQA1* y rs4263037 en *TNFRSF11A*<sup>15-17</sup>.

### ¿QUÉ FACTORES AMBIENTALES ESTÁN IMPLICADOS EN LA MIASTENIA *GRAVIS*?

No hay evidencia clara actualmente de qué factores ambientales participan en el desarrollo de la enfermedad. Los principales factores implicados hasta ahora son:

- Fármacos, como la d-penicilamina y los interferones, aunque su mecanismo patogénico no está bien establecido. Sí está mejor establecido el mecanismo por el que los inhibidores del punto de control inmunitario, como los anti-*CTLA4* (ipilimumab, tremelimumab), anti-*PD1* (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, dostarlimab y retifanlimab) y anti-*PDL1* (atezolizumab, avelumab y durvalumab) producen MG. Estos tratamientos aprobados para distintas neoplasias inhiben la función autorreguladora del sistema inmunitario favoreciendo la respuesta inmunitaria contra la neoplasia. Esto supone un riesgo aumentado de aparición de enfermedades autoinmunes, incluida la MG.
- Infecciones, cuyo papel no está claro. Hay estudios en concreto que relacionan la MG con

el virus de Epstein-Barr (VEB), por encontrarse células B con partículas del virus en timos hiperplásicos de pacientes, pero no en controles. Otros estudios han postulado la implicación de otros virus como el citomegalovirus o el virus del Nilo occidental, pero su papel en la patogénesis de la MG es controvertido<sup>18-19</sup>.

### ¿CUÁL ES LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA MIASTENIA *GRAVIS*?

La MG se considera una enfermedad rara. Tiene una incidencia que varía entre 1,7 y 21,3 casos por millón de habitantes por año y una prevalencia entre 15 y 179 casos por millón de habitantes. Afecta a ambos sexos y puede aparecer a cualquier edad, aunque existe una distribución bimodal de la edad de presentación con un pico de incidencia en jóvenes (25-35 años), entre los que predominan las mujeres, y un segundo pico en mayores de 50 años entre los que predominan los varones. La MG juvenil, definida como aquella que empieza antes de los 18 años, representa el 10% de los casos. La MG asociada a anticuerpos anti-MuSK afecta principalmente a mujeres, con una ratio 9:1. En este caso existe un único pico de incidencia en torno a la tercera década. Existen pocos estudios que analizan la epidemiología de los pacientes seronegativos, en los que predominan las mujeres entre 40 y 50 años.

La MG afecta a todas las razas, pero existe una ligera mayor incidencia en asiáticos, en los que la forma ocular es más frecuente. La MG asociada a MuSK aumenta su prevalencia en poblaciones cercanas al ecuador<sup>20</sup>.

### ¿CÓMO HA EVOLUCIONADO LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA MIASTENIA *GRAVIS*?

En las últimas décadas se ha ido evidenciando un aumento progresivo de la incidencia de la enfermedad. Esto traduce probablemente una mejora en el diagnóstico, aunque sin poder descartar un incremento real de la incidencia por

modificaciones en factores ambientales hasta ahora desconocidos. Por otra parte, en los estudios epidemiológicos más recientes se observa un aumento progresivo en la edad de inicio de la enfermedad, siendo cada vez más frecuente la MG de inicio muy tardío (> 65 años) frente a la MG de inicio precoz (< 50 años) y tardío (50-65 años), todo ello en probable relación con el envejecimiento progresivo de la población en nuestro medio añadido a un mejor diagnóstico en este grupo de edad<sup>21</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cetin H, Vincent A. Pathogenic Mechanisms and clinical correlations in autoimmune myasthenic syndromes. *Semin Neurol.* 2018;38(03):344-54.
2. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2570-2581.
3. Roses AD, Olanow CW, McAdams MW, Lane RJM. No direct correlation between serum antiacetylcholine receptor antibody levels and clinical state of individual patients with myasthenia gravis. *Neurology.* 1981;31(2):220.
4. Rivner MH, Quarles BM, Pan J, Yu Z, Howard JF, Corse A, et al. Clinical features of LRP4/agrin-antibody-positive myasthenia gravis: A multicenter study. *Muscle Nerve.* 2020;62(3):333-43.
5. Gallardo E, Martínez-Hernández E, Titulaer MJ, Huijbers MG, Martínez MA, Ramos A, et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(10):1003-7.
6. Díaz-Manera J, Cortés-Vicente E, Querol L, Illa I, Gallardo E, Martínez MA, et al. Clinical characteristics of patients with double-seronegative myasthenia gravis and antibodies to cortactin. *JAMA Neurol.* 2016;73(9):1099.
7. Romi F, Hong Y, Gilhus NE. Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:9-13.
8. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis – autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(5):259-68.
9. Wang Z, Wang W, Chen Y, Wei D. T helper type 17 cells expand in patients with myasthenia-associated thymoma. *Scand J Immunol.* 2012;76(1):54-61.
10. Zhang CJ, Gong Y, Zhu W, Qi Y, Yang CS, Fu Y, et al. Augmentation of circulating follicular helper T cells and their impact on autoreactive B cells in myasthenia gravis. *J Immunol.* 2016;197(7):2610-7.
11. Wu Y, Luo J, Garden OA. Immunoregulatory cells in myasthenia gravis. *Front Neurol.* 2020;11(December):1-9.
12. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfield R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol.* 2016;263(8):1473-94.
13. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1023-36.
14. Lefevre CM, Payet CA, Fayet OM, Maillard S, Truffault F, Bondet V, et al. Risk factors associated with myasthenia gravis in thymoma patients: The potential role of thymic germinal centers. *J Autoimmun.* 2020;106(August):102337.
15. Ramanujam R, Pirskanen R, Ramanujam S, Hammarström L. Utilizing twins concordance rates to infer the predisposition to myasthenia gravis. *Twin Res Hum Genet.* 2011;14(2):129-36.
16. Zagoriti Z, Kambouris ME, Patrinos GP, Tzartos SJ, Poulas K. Recent advances in genetic predisposition of myasthenia gravis. *Biomed Res Int.* 2013;2013:1-12.
17. Renton AE, Pliner HA, Provenzano C, Evoli A, Ricciardi R, Nalls MA, et al. A genome-wide association study of myasthenia gravis. *JAMA Neurol.* 2015;72(4):396.
18. Longoria TC, Eskander RN. Immune checkpoint inhibition: therapeutic implications in epithelial ovarian cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2015;10(2):133-44.
19. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol.* 2010;10(1):46.
20. Aragonès JM, Bolibar I, Bonfill X, Bufill E, Mummany A, Alonso F, et al. Myasthenia gravis: A higher than expected incidence in the elderly. *Neurology.* 2003;60(6):1024-6.
21. Pakzad Z, Aziz T, Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology.* 2011;76(17):1526-8.

# Aspectos clínicos de la enfermedad

Adolfo López de Munain Arregui y Pablo Iruzubieta Agudo

## **SOSPECHANDO UNA MIASTENIA: ¿DEBILIDAD, CANSANCIO O FATIGABILIDAD?**

Podemos decir que los tres síntomas pueden ser evocadores de la miastenia, pero el rasgo realmente importante es la oscilación temporal de los síntomas con un empeoramiento al final del día o tras ejercicio repetido<sup>1-4</sup>. Esta fatigabilidad es el elemento diagnóstico esencial de la historia clínica y el elemento fundamental que buscar en el interrogatorio y la exploración física del paciente con sospecha de miastenia *gravis*, si bien la situación es diferente dependiendo de la edad a la que aparecen los síntomas. Por ejemplo, la debilidad oscilante cuando es generalizada y ocurre en un paciente anciano puede ser difícil de separar de otras causas de debilidad ligada a otros procesos asociados al envejecimiento. Por el contrario, una debilidad focal como puede ser una ptosis unilateral oscilante o una disartria/difagia pueden ser muy evocadoras de un proceso miasteniforme<sup>1,2</sup>. La debilidad oscilante tiene como causas de diagnóstico diferencial las parálisis periódicas ligadas a canalopatías o las miopatías causadas por trastornos genéticos de las rutas metabólicas principales de la fibra muscular (glucogenosis, miopatías lipídicas o miopatías mitocondriales)<sup>5</sup>.

En los niños y en algunos adultos, ya que hay formas de presentación tardía, las miastenias congénitas debidas a mutaciones en los genes que codifican proteínas esenciales de la unión neuromuscular pueden cursar con debilidad muscular y fatigabilidad, afectando tanto la musculatura ocular como la sistémica (incluyendo la bulbar y respiratoria) y con precoces deformidades esqueléticas y contracturas secundarias que pueden simular miopatías congénitas de otro origen<sup>6</sup>.

## **¿CUÁLES SON LOS RASGOS CLÍNICOS CARACTERÍSTICOS QUE DEBEN HACER EVOCAR EL DIAGNÓSTICO DE MIASTENIA?**

Clínicamente existen distintas formas de miastenia que cursan con un amplio abanico de síntomas que van desde una afectación ocular aislada a la afectación de toda la musculatura esquelética (axial y de extremidades)<sup>1-4,7</sup>.

Las miastenias oculares circunscriben los síntomas a la musculatura ocular extrínseca y cursan con ptosis y/o diplopía<sup>1-4</sup>. Con el paso del tiempo, un porcentaje significativo de estas miastenias pueden generalizarse, apareciendo debilidad en otros músculos, incluyendo la musculatura bulbar, del tronco y/o de las extremidades. La afectación bulbar se manifiesta como disartria, difagia o

claudicación mandibular igualmente oscilantes. La debilidad de la musculatura cervical puede ser predominante en algunos casos que se pueden presentar como una cabeza caída. La afectación axial y de extremidades generalizada es más inespecífica y se caracteriza por la debilidad generalmente de predominio proximal y simétrica y afectando a la capacidad respiratoria, siendo la insuficiencia respiratoria un síntoma de inicio en un 5% de los casos<sup>2,8</sup>. La fatigabilidad anormal tras un ejercicio muscular focalizado y repetido con las manos (atornillar, exprimir, frotar, desenroscar, etc..) o con miembros inferiores (caminar, subir escaleras o realizar sentadillas), puede ser especialmente evocadora para poner de manifiesto la fatigabilidad y fluctuación específicas de la miastenia *gravis*.

### **¿PARA QUÉ VALE Y PARA QUÉ NO VALE LA NEUROFISIOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO Y LA MONITORIZACIÓN DE LA MIASTENIA?**

La neurofisiología en los síndromes de placa motora sirve por un lado para descartar otras alternativas diagnósticas, al confirmar que la transmisión del impulso nervioso a lo largo del nervio está conservada, que la amplitud de los potenciales descarta un proceso axonal y que la morfología de los potenciales descarta igualmente una debilidad de tipo miopático. La ausencia de actividad espontánea en forma de fibrilaciones, ondas lentas positivas o fasciculaciones permite diferenciar la miastenia de los procesos que afectan a la motoneurona y/o al nervio periférico, si bien en algunos casos la neurofisiología puede ofrecer resultados no concluyentes, como por ejemplo en fases iniciales de una enfermedad de motoneurona, donde puede haber algunos rasgos evocadores de una afectación de la unión neuromuscular.

Además, mediante la técnica de estimulación repetitiva podemos confirmar electrofisiológicamente la fatigabilidad presente a nivel clínico mediante el decrecimiento de potencial de

acción, con una sensibilidad del 50% y una especificidad de casi el 100% en las formas generalizadas. Es importante recordar que estos estudios se deben realizar en pacientes que no estén bajo tratamientos sintomáticos con anticolinérgicos que pueden enmascarar los resultados. Del mismo modo, estimular un músculo afectado o alguno próximo (como la musculatura facial en una miastenia ocular) aumenta la sensibilidad diagnóstica de la técnica que, sin embargo, sigue siendo baja (en torno al 15-35% en las formas oculares). Asimismo, en los centros con experiencia, la técnica de *jitter* o fibra única permite también un diagnóstico neurofisiológico de la miastenia *gravis*<sup>1,2,7</sup>. La neurofisiología no sirve por el contrario para monitorizar el curso evolutivo de los pacientes<sup>1,2,7</sup>.

### **¿CUÁNTOS TIPOS DE MIASTENIA EXISTEN?**

Además de las miastenias congénitas hereditarias causadas por mutaciones en los diversos elementos moleculares que componen la unión neuromuscular a nivel presináptico y postsináptico, existen las miastenias adquiridas de base inmunológica. Dentro de este amplio grupo tenemos: a) las miastenias neonatales por transferencia pasiva de anticuerpos neutralizantes a través de la placenta desde la madre, que afectan a un neonato sano y causan una sintomatología transitoria en este; b) los síndromes miasteniformes secundarios a fármacos y/o tóxicos, y c) las miastenias genuinamente dichas, que clínicamente se pueden clasificar como oculares o generalizadas y desde un punto de vista serológico como seropositivas, cuando se conoce la naturaleza del anticuerpo neutralizante, o seronegativas cuando no se puede determinar la naturaleza de dicho anticuerpo<sup>1,7,9</sup>. Asimismo, las miastenias seropositivas pueden clasificarse en función del anticuerpo detectado en aquellas con anti-AchR (75-90% de las miastenias generalizadas), antiMuSK (7% de las miastenias generalizadas) y antiLrp4<sup>7,9,10</sup>.

### ¿CUÁLES SON LAS ENTIDADES MÁS IMPORTANTES IMPLICADAS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL?

El diagnóstico diferencial debe incluir otros trastornos de la placa neuromuscular, incluido el síndrome de Lambert-Eaton (de naturaleza presináptica, y que muestra una facilitación con el estímulo repetitivo, más que una fatigabilidad propiamente dicha), el botulismo y los síndromes miasténicos congénitos (presentes en casos infantiles y que pueden asociar retracciones tendinosas y artrogriposis)<sup>6,7</sup>.

Por otra parte, se deben incluir otras enfermedades de curso agudo/subagudo con afectación de la musculatura craneal y bulbar como el síndrome de Guillain-Barré y, en concreto, la forma de Miller Fisher. Las miopatías secundarias a trastornos mitocondriales, la distrofia oculofaríngea o las enfermedades de motoneurona (como la esclerosis lateral amiotrófica o la enfermedad de Kennedy) pueden simular una miastenia *gravis*, aunque casi todas ellas carecen de la fatigabilidad tras ejercicio, característica *princeps* de la miastenia<sup>4</sup>.

### ¿CUÁLES SON LAS COMORBILIDADES MÁS FRECUENTES ASOCIADAS A LA MIASTENIA?

Aproximadamente un 15% de los pacientes diagnosticados de una miastenia *gravis* presentan otras enfermedades de base autoinmune, siendo estas comorbilidades más frecuentes en mujeres que en hombres y especialmente en pacientes jóvenes y con hiperplasia de timo. Las alteraciones más frecuentes son las tiroiditis (especialmente en formas oculares), el lupus eritematoso o la artritis reumatoide, pero se ha descrito asociación con otras dolencias de base autoinmune como la enfermedad celíaca, la diabetes, la gastritis crónica atrófica, el vitíligo o la neuromielitis óptica. A excepción de la presencia de timoma (que aparece hasta en un 15% de los casos), no se ha

observado una mayor incidencia de cáncer en estos pacientes<sup>8,11</sup>. También se debe tener en cuenta el síndrome de Good, que asocia una hipogammaglobulinemia en contexto de un timoma y que, en ocasiones, puede coexistir con una miastenia *gravis*<sup>12,13</sup>.

### ¿CUÁNDO SOSPECHAR Y CÓMO SE DEBE ABORDAR EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LAS MIASTENIAS CONGÉNITAS?

Cuando la sintomatología deficitaria es muy precoz, causando deformidades osteomusculares y esqueléticas, pero existe oscilación de algunos síntomas, debemos sospechar la posibilidad de una miastenia congénita. También en aquellas miastenias seronegativas que no responden a inmunoterapia, especialmente, pero no exclusivamente, en pacientes jóvenes. Actualmente, se conocen más de 30 genes relacionados con síndromes miasténicos congénitos y, a nivel práctico, el mejor abordaje diagnóstico se basa en el uso de paneles dirigidos que incluyan estos genes o exomas<sup>4,6</sup>.

### ¿CUÁL ES EL VALOR DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LAS DETERMINACIONES DE ANTICUERPOS EN LAS MIASTENIAS AUTOINMUNES?

En la miastenia *gravis* generalizada los anticuerpos anti-RACH presentan una sensibilidad del 75-90% y una especificidad del 90%<sup>9,14</sup>. Se pueden dar falsos positivos, especialmente cuando los niveles de anticuerpos son bajos, en otras enfermedades autoinmunes (como el lupus eritematoso sistémico, la tiroiditis de Hashimoto o la artritis reumatoide). Del mismo modo, puede haber falsos negativos, por lo que siempre se recomienda repetir los anticuerpos al menos una vez y revisar con qué técnica se han detectado. En un porcentaje de casos de miastenia *gravis* seronegativas para estos anticuerpos, se han detectado otros anticuerpos (anti-MuSK y anti-LRP4).

Un 10-15% de los casos seguirán siendo seronegativos para todos los autoanticuerpos conocidos, lo cual indica que la ausencia de anticuerpos no debe descartar un diagnóstico de miastenia *gravis* cuando la sospecha clínica es alta. En la miastenia ocular el porcentaje de casos seronegativos es más elevado, con una sensibilidad solamente del 45-65%, si bien la especificidad es muy elevada, llegando al 98%<sup>2,9</sup>. Es importante tener en cuenta la técnica que se ha empleado para la detección de anticuerpos, siendo las tres más extendidas el análisis de radioinmunoprecipitación (RIA), el ELISA y la inmunofluorescencia sobre células transfectadas (CBA). Este último tiene una mayor sensibilidad para detectar títulos bajos de anticuerpos, aumentando la especificidad<sup>14</sup>.

La presencia de anticuerpos también influye en el pronóstico de la enfermedad y la potencial respuesta al tratamiento. Así, los pacientes con anti-MuSK suelen tener formas más graves con predominio de afectación bulbar y una menor respuesta a inhibidores de acetilcolinesterasa e inmunoglobulinas, mientras que parecen tener una mejor respuesta a rituximab<sup>7,9,14</sup>.

Conviene recalcar que las técnicas de RIA son más precisas que el ELISA. Por otro lado, es recomendable repetir los anticuerpos al menos una vez antes de confirmar que estamos ante una miastenia seronegativa<sup>14</sup>.

## ¿CUÁL ES EL PRONÓSTICO DE UNA MIASTENIA RECIÉN DIAGNOSTICADA EN 2024?

En los últimos 50 años el pronóstico de la miastenia ha cambiado radicalmente, de forma que hoy no estaría justificado el término *gravis* con el que se conoce clásicamente a la condición. El pronóstico vital ha pasado de un riesgo de mortalidad global del 40% en 1970 a menos del 10% en la actualidad<sup>15</sup>. Esta drástica reducción de la mortalidad se ha producido a pesar de que actualmente se detectan muchos más casos en pacientes añosos que sufren muchas comorbilidades y que pueden ser más susceptibles de sufrir complicaciones graves con algunas de las terapias

actuales. Del mismo modo, el arsenal terapéutico está progresando velozmente con la incorporación de nuevos fármacos como el efgartigimod y ravulizumab.

## ¿QUÉ CONSEJOS SOBRE EL TIPO DE VIDA, ALIMENTACIÓN, EJERCICIO FÍSICO Y SEGUIMIENTO MÉDICO, CON ESPECIAL ATENCIÓN A RIESGOS DURANTE EL EMBARAZO, QUIRÚRGICOS O POR TERAPIAS CONCOMITANTES, PODRÍA DAR A UN PACIENTE CON MIASTENIA *GRAVIS*?

Como muchas enfermedades de base autoinmune, la sintomatología puede oscilar en relación con diversas circunstancias que pueden modificar la actividad del sistema inmunitario. En general, las situaciones de estrés como una infección, una enfermedad intercurrente, una intervención quirúrgica o incluso el estrés emocional pueden agravar la sintomatología miasténica. El embarazo es una situación de estrés, pero en general es bien tolerado, aunque puede haber exacerbaciones hasta en el 33% de las pacientes en algún punto del embarazo y puerperio<sup>16</sup>. Se debe tener en cuenta la posibilidad de que el neonato presente síntomas miasténicos por transferencia pasiva de anticuerpos. Esta es una situación que puede ser grave pero temporal y, en general, se resuelve con medidas de soporte<sup>7</sup>.

Otro tema de interés son las vacunaciones. En general, cualquier estímulo antigénico (por infección o vacunación) puede provocar un brote de la enfermedad, algo mucho más probable si el paciente está sin tratamiento de base, por lo que se debe ponderar riesgo real de infección si se evita la vacunación<sup>17</sup>. Los pacientes con miastenia y especialmente los inmunosuprimidos deben recibir la misma protección que las personas normales. En lo referente a la vacuna de SARS-CoV-2, si bien existe algún caso puntual de exacerbación de los síntomas tras la vacunación, la recomendación general es la vacunación, por superar los beneficios a los riesgos<sup>18-20</sup>.



Con respecto al ejercicio físico, un paciente con miastenia bien controlado no debería tener problema para hacer una actividad física normal.

Un tema importante es informar al paciente de que todo paciente miasténico puede experimentar un deterioro de su función con determinados fármacos que afectan a la placa motora. Debe tener una lista orientativa de fármacos contraindicados, pero sobre todo debe informar a cualquier prescriptor médico de su condición, sabiendo que a veces el medicamento a prescribir no tiene alternativa y se deberá considerar su uso con las precauciones debidas<sup>2,4</sup>.

Otra situación especial es la de pacientes con tratamientos inhibidores del punto de control inmunitario (utilizados como tratamiento anti-neoplásico en algunos tumores), que pueden sufrir una miastenia como efecto secundario de estas terapias. En estos casos puede ser necesario cambiar el inhibidor del *check-point* o incluso interrumpir el tratamiento permanentemente. Muchas veces será necesario tratar al paciente con prednisona (0,5 mg/kg), inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis<sup>21,22</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016;375:2570-81.
2. Hehir MK, Li Y. Diagnosis and management of myasthenia gravis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2022;28:1615-42.
3. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:1-13.
4. Ciafaloni E. Myasthenia gravis and congenital myasthenic syndromes. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019;25:1767-84.
5. Matthews E, Balestrini S, Sisodiya SM, Hanna MG. Muscle and brain sodium channelopathies: genetic causes, clinical phenotypes, and management approaches. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:536-47.

6. Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:57.
7. Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, Guptill JT, Evoli A. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol*. 2022;21:176-88.
8. Gilhus NE, Nacu A, Andersen JB, Owe JF. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *Eur J Neurol*. 2015;22:17-23.
9. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - Autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:259-68.
10. Mantegazza R, Bernasconi P, Cavalcante P. Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:517-25.
11. Nacu A, Andersen JB, Lisnic V, Owe JF, Gilhus NE. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: A review. *Autoimmunity*. 2015;48:362-8.
12. Sipsos F, Müzes G. Good's syndrome: brief overview of an enigmatic immune deficiency. *APMIS*. 2023;131:698-704.
13. Ren J, Wang J, Liu R, Guo J, Yao Y, Luo J, et al. Case report: Persistent hypogammaglobulinemia in thymoma-associated myasthenia gravis: the impact of rituximab or Good's syndrome? *Front Neurol*. 2023;14:1152992.
14. Li Y, Peng Y, Yang H. Serological diagnosis of myasthenia gravis and its clinical significance. *Ann Transl Med*. 2023;11:290.
15. Alsheklee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology*. 2009;72(18):1548-54.
16. Banner H, Niles KM, Ryu M, Sermer M, Bril V, Murphy KE. Myasthenia gravis in pregnancy: Systematic review and case series. *Obstet Med*. 2022;15:108-17.
17. Zhou Q, Zhou R, Yang H, Yang H. To be or not to be vaccinated: That is a question in myasthenia gravis. *Front Immunol*. 2021;12:1-15.
18. Arbel A, Bishara H, Barnett-Griness O, Cohen S, Najjar-Debbiny R, Gronich N, et al. Association between COVID-19 vaccination and myasthenia gravis: A population-based, nested case-control study. *Eur J Neurol*. 2023;30(12):3868-76.
19. Papadopoulou M, Stefanou MI, Palaiodimou L, Tsvigoulis G. Myasthenia gravis exacerbation following immunization with the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: Report of a case and review of the literature. *Neurohospitalist*. 2023;13:303-7.
20. Peng S, Tian Y, Meng L, Fang R, Chang W, Yang Y, et al. The safety of COVID-19 vaccines in patients with myasthenia gravis: A scoping review. *Front Immunol*. 2022;13:1-16.
21. Huang YT, Chen YP, Lin WC, Su WC, Sun YT. Immune checkpoint inhibitor-induced myasthenia gravis. *Front Neurol*. 2020;11:1-10.
22. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39:4073-126.

# Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Moisés Morales de la Prida y Carlos Casasnovas Pons

## ¿CÓMO SE SOSPECHA Y ORIENTA EL DIAGNÓSTICO DE LA MIASTENIA GRAVIS?

La característica clínica definitoria de la miastenia *gravis* (MG) es la debilidad muscular fluctuante y con fatigabilidad, que empeora con el ejercicio (y vespertinamente) y mejora con el reposo, siendo estos datos definitorios de un trastorno de la unión neuromuscular postsináptico<sup>1-3</sup>.

La enfermedad debe sospecharse ante pacientes que presenten debilidad muscular, en los que se describa fatigabilidad en la anamnesis o se observe fatigabilidad a la exploración.

El diagnóstico se basa principalmente en criterios clínicos (síntomas y signos compatibles, junto con fatigabilidad evidenciada a la exploración), y se soporta en criterios inmunológicos/serológicos (autoanticuerpos) y/o electrofisiológicos (demostración de un trastorno de la unión neuromuscular postsináptico)<sup>1,3</sup>. Con uno de los criterios de soporte es suficiente para el diagnóstico, utilizándose generalmente de entrada los inmunológicos por ser menos invasivos<sup>2</sup>.

## ¿QUÉ TEST CLÍNICOS PUEDEN AYUDARNOS AL DIAGNÓSTICO?

Como exponíamos, para el diagnóstico es imprescindible evidenciar, por anamnesis y/o explo-

ración, debilidad muscular con fatigabilidad. A parte de los signos clínicos típicos de la enfermedad y de los ejercicios repetidos o mantenidos de diferentes grupos musculares (p. ej., supravversión mantenida, flexiones cervicales, sentadillas, abducción mantenida de los brazos, contar en voz alta, etc.), para demostrar fatigabilidad existen dos test que pueden ayudarnos a evidenciar que la debilidad es por este trastorno de la unión neuromuscular.

### Test del hielo

Se basa en el principio fisiológico de que la transmisión neuromuscular mejora con el frío. Ayuda a discernir si la ptosis es atribuible a la MG (con una sensibilidad en torno al 80%) o a otra etiología. Es sencillo de realizar, pudiendo ejecutarse como parte de la exploración física a pie de cama. Consiste en medir la ptosis basal que presenta el paciente y, tras ello, aplicar hielo (con protección, no aplicación directa) sobre el ojo (cerrado) que tiene la ptosis durante 2-5 minutos, e inmediatamente después medir la ptosis de nuevo. El test es positivo si la ptosis mejora al menos 2 milímetros<sup>1,4,5</sup>.

### Test del edrofonio o test del Tensilon®

El bromuro de edrofonio es un inhibidor de la acetilcolinesterasa (IACHe) que, como todos los

fármacos de este tipo, aumenta la disponibilidad de acetilcolina en la espacio sináptico, aumentando la posibilidad de unión de esta al receptor de acetilcolina (RACH), mejorando así la transmisión neuromuscular. Tiene un inicio de efecto muy rápido (30 segundos) y una vida media corta (5-10 minutos). Cuando se administra de forma intravenosa, en dosis crecientes de unos 2 mg hasta un máximo total de 10 mg, permite evidenciar la mejoría transitoria de la debilidad muscular, demostrando que esta es atribuible a un trastorno de la unión neuromuscular. Para valorar correctamente la respuesta se recomienda evaluar datos objetivos como la mejoría de la ptosis y/o de la oftalmoparesia. La sensibilidad del test oscila entre el 80-90%, pero no es específico de la MG, pudiendo tener falsos positivos y falsos negativos. Además, debido a sus potenciales efectos secundarios por su efecto colinérgico (salivación, náuseas, diarreas, vómitos, bradicardias y broncoespasmo) debe realizarse solo en el ámbito hospitalario, con atropina a pie de cama para revertir los efectos, y está contraindicado en pacientes con comorbilidades cardiacas o respiratorias. Por todo ello, unido a la retirada de su comercialización en muchos países, es un test clásico pero que se encuentra en desuso<sup>1,2,5,6</sup>.

## ¿QUÉ PAPEL JUEGAN LOS ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE ACETILCOLINA EN EL DIAGNÓSTICO?

La MG es una enfermedad neuromuscular autoinmune crónica, que acontece como consecuencia del ataque inmunitario contra proteínas de la unión neuromuscular, principalmente contra el RACH, pero también frente a otras como la tirosina cinasa específica muscular (MuSK) o la proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4)<sup>1-3</sup>.

En torno al 50% de los pacientes con MG ocular (MGO) y hasta el 80-90% de los pacientes con MG generalizada (MGG) presentan anticuerpos anti-RACH positivos. Por este motivo, la determinación de

los anticuerpos anti-RACH es el test de laboratorio inicial y la prueba complementaria prioritaria para confirmar el diagnóstico de MG<sup>1-3,7</sup>.

Son anticuerpos inmunoglobulina G (IgG), subclase IgG1 e IgG3, que pueden activar el complemento<sup>7</sup>. Existen tres subtipos de anticuerpos anti-RACH y de ensayos para detectarlos: *binding* RACH (RACH de unión), *blocking* RACH (bloqueadores) y *modulating* RACH (moduladores)<sup>2,8,9</sup>. Los RACH de unión son los más usados y los más sensibles (a ellos corresponde la sensibilidad diagnóstica descrita previamente), y frecuentemente nos referimos a ellos cuando se habla de determinar anticuerpos anti-RACH. Los títulos elevados de anticuerpos anti-RACH son más específicos para el diagnóstico que los títulos bajos, pero el título no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Se recomienda hacer la determinación antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor dado que podrían negativizarse, pero la evolución de la titulación de anticuerpos no debe ser considerada como un marcador de mejoría/ empeoramiento del paciente<sup>2,7-9</sup>. Se han descrito falsos positivos de los RACH de unión, principalmente en pacientes con otras enfermedades neuromusculares como el síndrome de Lambert-Eaton (LEMS), enfermedad de motoneurona (hasta un 3-5% de los casos) o polimiositis (menos del 1% de los casos), pero también en otras enfermedades como la colangitis biliar primaria, el lupus eritematoso sistémico (LES), el hipotiroidismo o el timoma sin MG<sup>2,8</sup>.

Los bloqueadores y/o moduladores del RACH solo suelen determinarse cuando los de unión son negativos, y aumentan la sensibilidad diagnóstica en menos del 5%<sup>2,8</sup>.

## ¿CUÁNDO SE SOLICITAN LOS ANTICUERPOS ANTI-MUSK Y ANTI-LRP4 Y QUÉ IMPLICACIONES TIENEN?

La MuSK es una proteína de membrana que favorece la agregación de los RACH y con ello la transmisión neuromuscular<sup>7</sup>. Los anticuerpos anti-MuSK están presentes en el 10% de los pacientes

con MG, siendo positivos hasta en el 40-50% de los pacientes con MGG (< 10% en MGO) negativos para anticuerpos anti-RACH<sup>2,7,10</sup>. Por ello, para aumentar la sensibilidad y rentabilidad diagnóstica se recomienda su determinación en un segundo tiempo, cuando los RACH son negativos<sup>2</sup>.

Son anticuerpos IgG subclase IgG4, que no activan el complemento, lo que tiene implicaciones en el tratamiento<sup>7</sup>. La MG anti-MuSK se presenta con una mayor frecuencia en mujeres, y suele caracterizarse por una manifestación predominantemente ocular y bulbar (diplopía, ptosis, disartria), y simétrica, pudiendo haber atrofia de musculatura facial, y siendo también característica la presentación con debilidad de los extensores del cuello (cabeza caída). No se asocia a timoma, no mejora con la timentomía (no está indicada), y no suele responder los IACHe ni a las terapias inmunosupresoras habituales. El rituximab es un tratamiento particularmente eficaz en estos pacientes<sup>2,11,12</sup>.

La LRP4 es una proteína transmembrana que actúa como receptor de agrina y propaga la señal de MuSK para la agregación los RACH<sup>7</sup>, favoreciendo la transmisión neuromuscular. En pacientes doble seronegativos (anti-RACH y anti-MuSK negativos) se han encontrado anticuerpos anti-LRP4 hasta en un 10-30% de los casos (según las series), representando un 1% de todos los pacientes con MG<sup>2,7,12,13</sup>. Por ello se recomienda su determinación en un tercer tiempo, tras comprobar la negatividad de los previos.

Son anticuerpos IgG, normalmente subclase IgG1 (activan el complemento)<sup>7</sup>, y suelen asociarse a pacientes (más frecuentemente mujeres) con MG con síntomas oculares leves. La MG con anti-LRP4 no suele asociarse a timoma y frecuentemente responde a la inmunosupresión habitual<sup>12-14</sup>.

### ¿PUEDEN DETERMINARSE OTROS AUTOANTICUERPOS RELACIONADOS CON LA MIASTENIA GRAVIS?

Se han descrito anticuerpos contra otras proteínas de la unión neuromuscular en pacientes

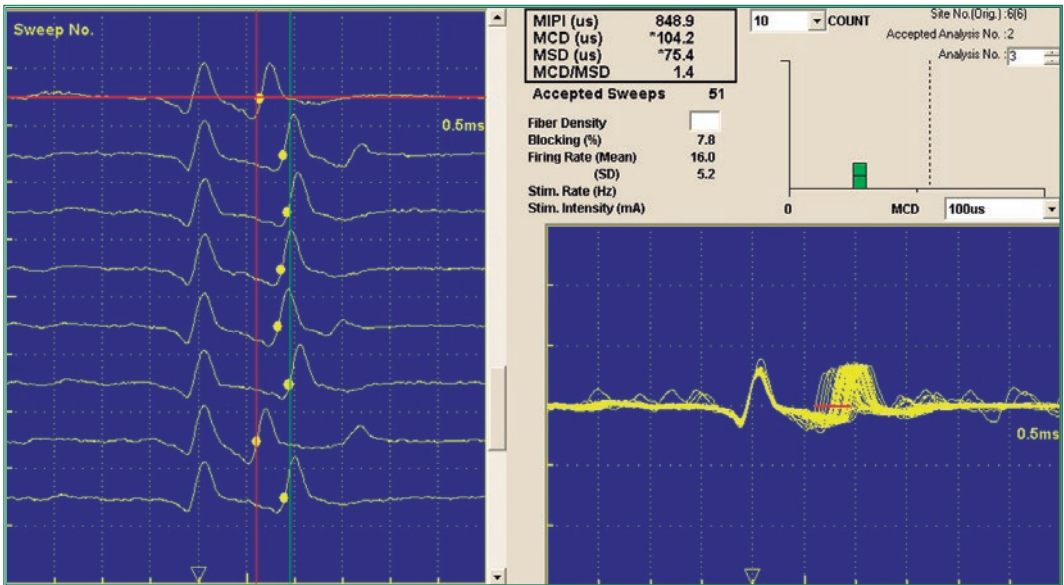
con MG. La mayoría de estos anticuerpos no se utilizan para confirmar el diagnóstico, sino que sirven para predecir la presencia de timoma asociado, la respuesta a la timentomía y/o la gravedad de la enfermedad<sup>2,7</sup>.

Destacan entre ellos los anticuerpos anti-músculo estriado, dirigidos contra proteínas intracelulares del músculo estriado, presentes en torno al 30% de los pacientes con MG y hasta el 80-90% de los pacientes con MG y timoma, siendo un buen predictor de timoma en menores de 50 años (tienen menos falsos positivos). Dos de estos anticuerpos anti-músculo estriado son los anticuerpos antititina (una proteína gigante del miocito) y los anti-receptor de rianodina (una proteína transmembrana del retículo sarcoplásmico que actúa como canal que libera calcio), relacionados ambos con la presencia de timoma, peor respuesta a la timentomía y mayor gravedad de la enfermedad<sup>7</sup>.

Se han descrito anticuerpos contra otros antígenos que podrían guardar relación con la MG, aunque no en todos los casos se ha podido demostrar su patogenicidad y/o su valor diagnóstico o pronóstico. Destacan los anticuerpos antiagrina, antirapsina y anticortactina, entre otros<sup>7</sup>. Estos últimos, evidenciados sobre todo en pacientes seronegativos aunque también en pacientes con anti-RACH, suelen relacionarse con formas de MG más leves (oculares o generalizadas leves sin síntomas bulbares)<sup>15,16</sup>.

### ¿QUÉ PAPEL JUEGAN LOS ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS EN EL DIAGNÓSTICO?

Los estudios electrofisiológicos, al ser pruebas más invasivas, se utilizan para confirmar el diagnóstico de MG cuando los estudios serológicos son negativos o en pacientes en los que la MG se presenta de forma atípica, ayudando además en estos casos a excluir otros diagnósticos alternativos. El estudio incluirá de forma habitual electroneurografía (estudio de conducciones nerviosas para valorar la integridad de nervios sensitivos y motores) y electromiografía (para evaluar la



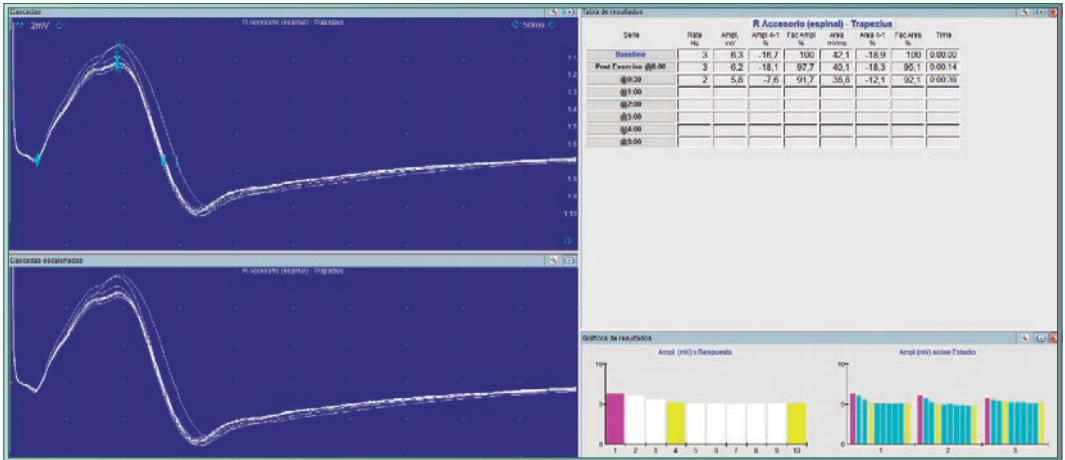
**Figura 1.** Electromiografía de fibra única (SFEMG) en músculo frontal izquierdo. Se observa el incremento patológico del jitter en una de las fibras.

actividad eléctrica muscular en reposo y con la contracción voluntaria), con el objetivo de tratar de localizar el nivel topográfico de la afectación (raíz, nervio, unión neuromuscular o músculo) y descartar otras entidades que pueden cursar con debilidad muscular. De forma dirigida, dos son las pruebas principales para estudiar los trastornos de la unión neuromuscular postsinápticos: la estimulación repetitiva a baja frecuencia (2-3 Hz) y la electromiografía de fibra única o aislada (SFEMG).

### ¿EN QUÉ CONSISTE LA ESTIMULACIÓN REPETITIVA A BAJA FRECUENCIA (2-3 HZ) Y QUÉ UTILIDAD TIENE EN EL DIAGNÓSTICO DE LA MIASTENIA GRAVIS?

Consiste en estimular repetidamente un nervio motor y registrar en el vientre muscular el potencial de acción motor compuesto (CMAP) desencadenado por cada uno de esos estímulos.

En los pacientes sin trastorno de la unión neuromuscular, no se observarán cambios significativos en la amplitud del CMAP. En los pacientes con MG puede observarse un decremento de la amplitud del CMAP mayor del 10% entre el primer y el 4-5º estímulo (respuesta decremental) (Fig. 1). La prueba tiene una sensibilidad del 75-80% en pacientes con MGG (< 50% en MGO) cuando se evidencia la respuesta decremental en músculos proximales (trapecio, orbicular de los párpados) y distales (p. ej., el abductor del meñique o el primer interóseo dorsal), y aumenta su sensibilidad a mayor gravedad de la debilidad (hasta el 90% en crisis miasténicas)<sup>1,2,17,18</sup>. Los protocolos postejercicio también aumentan la sensibilidad un 5-10%. Además, es importante que los músculos estudiados no estén fríos y que hayan pasado al menos 12 horas desde la toma de IACHe. Sin embargo, la respuesta decremental no es específica de la MG y puede observarse en otros trastornos de la unión neuromuscular (LEMS o botulismo), en los síndromes miasténicos congénitos o en



**Figura 2.** Estimulación repetitiva a baja frecuencia (3Hz) en músculo trapecio derecho. Muestra un decremento del 12.4% de la amplitud del CMAP entre la primera y la cuarta respuesta.

las enfermedades de motoneurona, existiendo, no obstante, otros hallazgos clínicos y electrofisiológicos diferenciales en estos casos<sup>1,2,18</sup>. Uno de estos hallazgos electrofisiológicos que es conveniente estudiar de forma protocolaria es la presencia de «facilitación», pues nos sugiere que el trastorno de la unión neuromuscular es presináptico. La facilitación se define como un aumento significativo de la amplitud de un CMAP basal (en el caso del LEMS > 100%) tras 10-20 segundos de contracción máxima. Se recomienda realizar la prueba en 2-3 músculos de las extremidades. La facilitación también puede observarse con la estimulación repetitiva a alta frecuencia (20-50 Hz), pero se trata de una prueba dolorosa de uso limitado<sup>5,19</sup>.

**¿EN QUÉ CONSISTE LA SFEMG Y QUÉ UTILIDAD TIENE EN EL DIAGNÓSTICO DE LA MIASTENIA GRAVIS?**

La SFEMG consiste en registrar, con un electrodo de aguja específico, el potencial de acción de dos fibras musculares inervadas por el mismo axón motor. La variabilidad del tiempo entre el primer y el segundo potencial de acción se

conoce como *jitter*. En los trastornos de la unión neuromuscular, por su propia fisiopatología, el factor de seguridad que garantiza la transmisión neuromuscular se encuentra reducido y aumenta la variabilidad interestímulo del tiempo que tarda en transmitirse un impulso, es decir, aumenta el *jitter* (Fig. 2), e incluso algún estímulo puede no transmitirse (bloqueo). Se considera que la prueba es positiva cuando hay un aumento patológico del *jitter* en más de un 10% de las fibras musculares estudiadas (generalmente se analizan 20 pares de fibras). La SFEMG puede realizarse con la contracción voluntaria del músculo por el paciente (requiere colaboración) o estimulando eléctricamente el nervio motor<sup>1,2,18,20</sup>. Se trata de la prueba más sensible para confirmar el diagnóstico de MG, con una sensibilidad mayor al 95% en formas generalizadas y de en torno al 80-90% en formas oculares<sup>2,18</sup>, cuando es realizada por un electromiografista experto, alcanzándose la mayor sensibilidad cuando se realiza en el músculo orbicular del párpado o en el músculo frontal (algo menor en este)<sup>21</sup> y cuando se combina con la realización del estudio también en musculatura de las extremidades (p. ej., en músculo extensor común de los dedos). La prueba tiene un alto

valor predictivo negativo, por lo que en presencia de debilidad la normalidad de la prueba descarta con una alta probabilidad el diagnóstico de MG. Sin embargo, no es una prueba específica de la MG, y puede observarse un aumento patológico del *jitter* en cualquiera de los trastornos de la unión neuromuscular (LEMS, botulismo o infiltración con toxina botulínica), y en otras enfermedades neuromusculares como la enfermedad de motoneurona o algunas miopatías como la oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO) y la polimiositis<sup>1,2,5,18</sup>.

### ¿HAY QUE SOLICITAR OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS?

Existe una frecuente asociación de la MG con la patología tímica. Aproximadamente un 15% de los pacientes con MG tienen timoma, y casi un 40% de los pacientes con timoma tienen MG. Además, más de un 75% de las MG con anticuerpos anti-RACH (no ocurre así en MG anti-MuSK) tienen patología tímica (85% hiperplasia frente a un 15% timoma). Por este motivo, está indicado realizar una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM) de tórax, para valorar la presencia de restos tímicos o timoma en el mediastino anterior, en la mayoría de los pacientes con MG (quizás no sería necesaria en la MG anti-MuSK)<sup>2</sup>. Dado que la timectomía jugará un papel determinante en el tratamiento, la prueba de imagen también aportará información relevante en este sentido.

Dada la frecuente asociación de la MG con otras enfermedades autoinmunes, principalmente el hipotiroidismo autoinmune, aunque también con la patología autoinmune reumatológica (LES, artritis reumatoide o síndrome de Sjögren)<sup>22</sup>, se recomienda realizar un estudio de la función tiroidea a todos los pacientes con MG<sup>2</sup>.

Además, en los casos de presentación atípica o cuando el diagnóstico de MG no termina de confirmarse, se recomienda completar el estudio con una RM cerebral para descartar alteraciones estructurales (p. ej., tumores o aneurismas paraselares que compriman nervios

craneales); una prueba de imagen centrada en órbita (ecografía o TC de órbita), en el caso de la diplopía aislada, para descartar tumores orbitarios y valorar la presencia de edema en la musculatura extraocular asociado a la oftalmopatía tiroidea; así como una punción lumbar para excluir procesos infecciosos, inflamatorios o infiltrativos (especialmente indicado en casos de neuropatía craneal múltiple)<sup>2,23</sup>.

### ¿CON QUÉ ENFERMEDADES HAY QUE HACER EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL?

El diagnóstico diferencial de la debilidad muscular presente en la MG es amplio. Se guiará por los síntomas predominantes o de inicio, y se apoyará en distintos estudios y pruebas complementarias, muchos de los cuales ya se han ido presentando.

La ptosis aislada y/o la diplopía es la forma más frecuente de presentación de la MG. En estos casos el diagnóstico diferencial debe incluir la oftalmopatía tiroidea (que se diferencia de la MG por la ausencia de ptosis, y la presencia exoftalmos, retracción palpebral y edema periorbitario), la CPEO (enfermedad mitocondrial que cursa con oftalmoparesia y ptosis, generalmente simétrica, y progresiva), la distrofia oculofaríngea (caracterizada por ptosis progresiva y disfagia, junto a posible debilidad de la musculatura proximal de las extremidades), la distrofia miotónica de Steinert (enfermedad autosómica dominante que cursa con ptosis, debilidad facial y cervical, atrofia de músculos temporales y maseteros, cataratas, alteraciones de la conducción, alopecia frontal y/o deterioro cognitivo), la patología estructural intracraneal (tumores paraselares y/o aneurismas, trombosis del seno cavernoso) o los procesos infecciosos, inflamatorios o infiltrativos que cursan con neuropatía craneal múltiple<sup>2,5,23</sup>.

La presentación bulbar (disartria, disfagia, debilidad facial) es la segunda más frecuente. En estos casos el diagnóstico diferencial abarca la parálisis bulbar progresiva (una forma de enfermedad de motoneurona que se presenta con

clínica bulbar pero con síntomas y signos de afectación de las motoneuronas que son diferenciales), formas de síndrome de Guillain-Barré (SGB) como el síndrome de Miller Fisher (ataxia, oftalmoparesia y arreflexia, con anticuerpos anti-GQ1b) o la variante faringo-cervico-braquial<sup>24</sup>, el botulismo (la progresión craneocaudal de la debilidad es rápida y suele acompañarse de disautonomía y síntomas respiratorios), ictus o hemorragias en el tronco del encéfalo (el inicio es brusco) y, menos frecuentemente, las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Lyme diseminada, la distrofia oculofaríngea o los tumores orofaríngeos<sup>2,5</sup>.

La debilidad en las extremidades como forma de inicio es poco frecuente e implicaría realizar un diagnóstico diferencial con el LEMS, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), el SGB, la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, ictus y, con menor probabilidad, botulismo (en contra, la progresión cráneo-caudal) o miastenia inducida por D-penicilamina (1% de los pacientes tratados con ella)<sup>5,24</sup>.

Por último, en caso de inicio con insuficiencia respiratoria aislada (muy atípico, dado que normalmente asocia síntomas bulbares y/o en extremidades), tendrían que valorarse otras alternativas diagnósticas como la ELA de inicio respiratorio, la enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II de inicio en el adulto, y casos infrecuentes de miopatía inflamatoria o botulismo (suelen presentar otra sintomatología antes que la respiratoria)<sup>5,25</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nicoll MW. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1978-2005.
- Ciafaloni E. Myasthenia gravis and congenital myasthenic syndromes. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(6):1767-84.
- Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):30.
- Golnik KC, Pena R, Lee AG, Eggenberger ER. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 1999; 106(7):1282-6.
- Greene-Chandos D, Torbey M. Critical care of neuromuscular disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24(6):1753-75.
- Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol*. 2003; 23(1):83-8.
- Lazaridis K, Tzartos SJ. Autoantibody specificities in myasthenia gravis; implications for improved diagnostics and therapeutics. *Front Immunol*. 2020;11:212.
- Howard FM Jr, Lennon VA, Finley J, Matsumoto J, Elveback LR. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;505:526-38.
- Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Bowen J, Plested P, Tang T, et al. Antibodies in myasthenia gravis and related disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;998:324-35.
- McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2004;55(4):580-4.
- Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology*. 2003;60(12):1978-80.
- Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(26): 2570-81.
- Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2011;69(2):418-22.
- Bacchi S, Kramer P, Chalk C. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in double seronegative myasthenia gravis: a systematic review. *Can J Neurol Sci*. 2018; 45(1):62-7.
- Cortés-Vicente E, Gallardo E, Martínez MA, Díaz-Manera J, Querol L, Rojas-García R, et al. Clinical characteristics of patients with double-seronegative myasthenia gravis and antibodies to cortactin. *JAMA Neurol*. 2016;73(9):1099-104.
- Illa I, Cortés-Vicente E, Martínez MA, Gallardo E. Diagnostic utility of cortactin antibodies in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1412(1):90-4.
- Abraham A, Alabdali M, Alsulaiman A, Breiner A, Barnett C, Katzberg HD, et al. Repetitive nerve stimulation cutoff values for the diagnosis of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2017; 55(2):166-70.
- AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*. 2001;24(9):1239-47.
- Guidon AC. Lambert-Eaton myasthenic syndrome, botulism, and immune checkpoint inhibitor-related myasthenia gravis. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(6):1785-806.
- Sanders DB, Arimura K, Cui L, Ertas M, Farrugia ME, Gilchrist J, et al. Guidelines for single fiber EMG. *Clin Neurophysiol*. 2019; 130(8):1417-39.
- Valls-Canals J, Montero J, Pradas J. Stimulated single fiber EMG of the frontalis muscle in the diagnosis of ocular myasthenia. *Muscle Nerve*. 2000;23(5):779-83.
- Gilhus NE, Nacu A, Andersen JB, Owe JF. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *Eur J Neurol*. 2015;22(1):17-23.
- Al-Haidar M, Benatar M, Kaminski HJ. Ocular myasthenia. *Neurol Clin*. 2018;36(2):241-51.
- Sheikh KA. Guillain-Barré syndrome. *Continuum (Minneapolis)*. 2020;26(5):1184-204.
- Cabrera Serrano M, Rabinstein AA. Causes and outcomes of acute neuromuscular respiratory failure. *Arch Neurol*. 2010; 67(9):1089-94.



# Tratamiento estándar

Germán Morís de la Tassa

## ¿QUÉ FÁRMACOS SE UTILIZAN COMO TERAPIA INICIAL EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS?

El objetivo del tratamiento en pacientes diagnosticados de miastenia *gravis* (MG) es conseguir la ausencia de síntomas o cualquier limitación funcional, acompañado de la ausencia de efectos secundarios a la toma de medicación o que estos sean mínimos y bien tolerados<sup>1</sup>. Para conseguir este objetivo, se debe iniciar la terapia con piridostigmina en la práctica totalidad de los pacientes asociada a esteroides en una mayoría de los casos.

La piridostigmina es un inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa (ACh) que degrada la acetilcolina en la unión neuromuscular, por lo tanto consigue que este neurotransmisor ejerza su efecto durante más tiempo. Es un efecto puramente sintomático, sin modificar la historia natural de la enfermedad. Esta respuesta sintomática a la piridostigmina también apoya el diagnóstico de MG.

Es un fármaco que debe utilizarse de forma precoz tras la confirmación diagnóstica, o ante la sospecha diagnóstica si la situación clínica lo requiere, en cualquier forma clínica de MG. La titulación debe ser lenta y la dosis de mantenimiento se debe individualizar en función de eficacia y

tolerancia. En la actualidad, las crisis colinérgicas son excepcionales, puesto que no se utilizan dosis tan altas de piridostigmina como en tiempos pasados.

También como terapia inicial se utilizan los esteroides orales acompañando a la terapia sintomática, puesto que presenta un efecto inmunosupresor en 2-3 semanas. El esteroide oral más utilizado es la prednisona, aunque también se puede utilizar la prednisolona. Sus efectos secundarios frecuentes y graves en la toma crónica obligan a disminuir la dosis al mínimo posible, incluso su retirada, una vez que se consiga el objetivo terapéutico.

No existe una pauta de tratamiento de los esteroides universalmente aceptada, además esta pauta debe ser individualizada, tanto en la dosis máxima como en la titulación o descenso de dosis. Se pueden utilizar una pauta de inducción rápida con dosis altas de inicio de 1 mg/kg/día de prednisona para casos de afectación generalizada más grave. En cambio, en casos de afectación clínica más leve o exclusiva ocular, se puede utilizar una pauta de escalado más lento, comenzando con prednisona 10 mg/día en toma única matutina. Posteriormente se incrementará 10 mg/día cada 5-7 días hasta la resolución de los síntomas o alcanzar la dosis máxima de 60 mg/día o 1 mg/kg/día. Una vez alcanzada la remisión

clínica, se mantiene la dosis durante 4-8 semanas, para una posterior reducción de la dosis. La reducción de dosis se inicia con una disminución de 10 mg cada 2 semanas hasta alcanzar una dosis de 40 mg, posteriormente una disminución posterior de 5 mg mensuales<sup>2-4</sup>. Recientemente se ha demostrado que un descenso en pauta más rápida de prednisona es bien tolerado y se puede asociar a buena respuesta terapéutica<sup>5</sup>.

Es importante destacar que un inicio a dosis altas o incremento rápido de la dosis de los esteroides en pacientes con MG generalizada (MGG) puede producir un empeoramiento de los síntomas con riesgo de desarrollar una crisis miasténica. Este empeoramiento transitorio suele ocurrir entre 5 y 10 días tras el inicio del tratamiento con esteroides. Por este motivo, se debe valorar una vigilancia clínica estrecha durante estos días para detectar de forma precoz este potencial empeoramiento<sup>6</sup>.

Es importante destacar que el régimen de toma de esteroides a días alternos se asocia a menor tasa de efectos secundarios, por lo que se puede utilizar en la pauta de ascenso, mantenimiento y, sobre todo, en la pauta de descenso<sup>7</sup>.

## ¿QUÉ FÁRMACO SE DEBE UTILIZAR COMO INMUNOSUPRESIÓN CRÓNICA?

Se debe utilizar inmunosupresión crónica en los pacientes que presenten contraindicaciones o efectos secundarios a los esteroides, requieran dosis altas crónicas de esteroides para alcanzar la remisión o cuando los esteroides son ineficaces en monoterapia<sup>1</sup>. El nivel de evidencia científica que puede dirigir la elección de un inmunosupresor (IS) es pobre y tampoco existen suficientes estudios de calidad que comparen la eficacia entre los diferentes IS en pacientes con MG<sup>1-3,6</sup>.

La azatioprina (AZA) es el IS de primera elección debido a su eficacia, a su perfil de efectos secundarios bien conocidos y a la amplia experiencia clínica de la AZA en pacientes con MG.

El efecto inmunosupresor de la AZA aparece a partir de los nueve meses de iniciar su toma. En casos de contraindicación, ineficacia o efectos secundarios de la AZA, el fármaco a utilizar como segunda opción de IS crónica es el micofenolato de mofetilo (MMF). Es importante precisar que el inicio de su efecto terapéutico es más rápido (6 meses) que el de la AZA, por lo que se debe utilizar como primer fármaco IS si se quiere obtener un efecto terapéutico más rápido. Es importante recordar que por su efecto teratógeno se debe evitar en mujeres en edad fértil.

Si no hay un buen control clínico del paciente por ineficacia o efectos adversos de la AZA y el MMF, nos encontraríamos ante un paciente con una MG farmacorresistente o refractario<sup>1</sup>. Se pueden usar otros inmunosupresores tales como: tacrolimús, ciclosporina o metotrexato. La elección se debe individualizar en función de la situación clínica del paciente, las comorbilidades y la experiencia clínica en su uso.

La administración oral o subcutánea son adecuadas, pero la parenteral es mejor tolerada y siempre se debe realizar suplementos con ácido fólico<sup>8</sup>.

El tacrolimús y la ciclosporina son inhibidores de la calcineurina que se utilizan en pacientes con MG, aunque no han demostrado definitivamente su eficacia en estudios controlados. La ciclosporina presenta un perfil de tolerancia más bajo y mayores interacciones farmacológicas, pero tiene la ventaja de un inicio de acción más rápido<sup>9</sup>.

En la actualidad, la ciclofosfamida es un fármaco de uso muy limitado por sus graves efectos secundarios, y dadas las múltiples posibilidades terapéuticas existente con mejor perfil de seguridad.

El rituximab tiene un efecto muy beneficioso y mantenido en el tiempo en el tratamiento de la MG con anticuerpos anti-MuSK<sup>10</sup>. En el caso de la MG anticuerpos anti-RACH la evidencia es incierta, ya que existen dos ensayos clínicos con resultados contradictorios<sup>11,12</sup>.

## ¿CUÁLES SON LAS PRECAUCIONES QUE SE DEBEN TOMAR EN EL PACIENTE CON MIASTENIA GRAVIS A TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CRÓNICO?

En pacientes adultos con toma crónica de esteroides ( $\geq 2,5$  mg/día de prednisona durante  $> 3$  meses), la osteoporosis y fracturas óseas son muy frecuentes, por lo que se debe asegurar una ingesta diaria adecuada de calcio (1.000 mg) y vitamina D (800 UI), o suplementos farmacológicos en caso de no alcanzarse dicha ingesta. Se debe insistir en control del peso y evitar el consumo de alcohol y tabaco. Se debe monitorizar la densidad mineral ósea de forma periódica. En pacientes mayores de 40 años, la herramienta de evaluación de fractura (<https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>) puede ser de gran ayuda para conocer la población de riesgo de fractura osteoporótica. Se recomienda el tratamiento farmacológico con bifosfonatos orales (alendronato a una dosis de 70 mg una vez por semana) en grupos de riesgo medio y alto de fractura ósea<sup>13</sup>.

Con el fin de evitar la infección por *Pneumocystis jirovecii*, se recomienda la profilaxis con la toma de sulfametoxazol/trimetoprima 800/160 mg tres veces por semana si el paciente se encuentra con una dosis mayor de 20 mg de prednisona/día durante más de 4 semanas, y además presenta alguna de estas condiciones:

- Pacientes mayores de 80 años.
- Toma de otros dos medicamentos IS.
- Infección por VIH.
- Enfermedad pulmonar.
- Neumonía previa por *P. jirovecii*.
- Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.
- Trasplante previo.

Además, si un paciente tiene un recuento total de linfocitos inferior a  $600/\text{mm}^3$  al inicio del tratamiento y se prevé administrarle un tratamiento con prednisona de más de 15 mg/día durante al menos 3 meses, debe obtenerse un recuento de linfocitos CD4 después de un mes de tratamiento y recomendar profilaxis con

sulfametoxazol/trimetoprima si el recuento de CD4 es inferior a  $200/\text{mm}^3$ . También es importante recordar que la toma de sulfametoxazol/trimetoprima y metotrexato aumentan el riesgo de insuficiencia de la médula ósea<sup>14</sup>.

Tras el diagnóstico de MG, y a ser posible antes de comenzar la terapia inmunosupresora, debe descartarse una tuberculosis latente y se debe realizar una correcta inmunización con base en el estado serológico del paciente. Aparte de la gripe estacional y la COVID-19, los pacientes con MG que potencialmente puedan recibir terapia inmunosupresora/inmunomoduladora deben ser inmunizados contra neumococo, hepatitis B, hepatitis A, varicela y triple vírica (sarampión-rubeola-parotiditis), virus del papiloma humano, virus herpes-zóster y tétanos-difteria.

Es recomendable realizar un control analítico anual en pacientes en tratamiento crónico con fármacos IS que incluya función renal, hepática y hematimetría.

## ¿CUÁNDO SE DEBE RETIRAR LA MEDICACIÓN INMUNOSUPRESORA?

No existen estudios adecuados que puedan dirigir la disminución y posterior retirada de la medicación inmunosupresora, teniendo en cuenta, además, que la MG es una enfermedad crónica y el riesgo de recaída es alto. Por este motivo, cuando se plantee la disminución o retirada de un fármaco IS, esta se debe acordar con el paciente<sup>1,7</sup>.

Una vez disminuida la dosis de piridostigmina y haber retirado por completo los esteroides, en casos de pacientes que se encuentren en remisión completa se puede plantear la disminución del IS. Los estudios sugieren que el riesgo de recidiva es alto, un 53% en pacientes en tratamiento crónico con AZA y hasta un 33% de los pacientes en terapia crónica con MMF. La recidiva es más grave en los pacientes que toman AZA con respecto a los que toman MMF. Una pauta correcta puede ser la retirada del IS tras dos años de remisión clínica, retirando 25 mg de AZA o 500 mg de MMF de forma anual, con vigilancia clínica estrecha. Se

recomienda mantener la dosis más baja posible de IS a largo plazo y retirada completa del fármaco si no hay datos de recidiva clínica y tras acordarlo con el paciente. No hay una clara evidencia de que el nivel de los anticuerpos (Ac) anti-receptor de acetilcolina (anti-RACH) puede ayudar a tomar la decisión de la retirada del IS crónico.

## ¿CUÁNDO Y A QUIÉN SE DEBE REALIZAR TIMECTOMÍA?

La timectomía se ha venido realizando desde antiguo, pero no fue hasta el año 2016 cuando se publicaron los datos del estudio MGTX que demostró la eficacia de la timectomía en pacientes con MG en ausencia de timoma<sup>15,16</sup>.

Seguindo las guías internacionales<sup>17</sup>, los criterios actuales de timectomía son:

- Pacientes con timoma.
- Pacientes con MGG con Ac anti-RACH entre 18 y 65 años.
- Pacientes con MGG seronegativa con mala evolución clínica o con efectos secundarios importantes tras terapia inmunosupresora.
- Pacientes con MG ocular (MGO) con Ac anti-RACH que no responden adecuadamente a la terapia farmacológica. La evidencia de la eficacia es limitada, por lo que este uso debe ser excepcional.

En cambio, la timectomía no está indicada en pacientes con MG con positividad para los Ac anti-tirosina cinasa específica muscular (anti-MuSK) ni anti-proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (anti-LRP4).

En todos los casos, con el fin de optimizar su eficacia, la timectomía se debe realizar de forma precoz, siempre y cuando el paciente se encuentre estable clínicamente con el fin de minimizar el riesgo quirúrgico. Se debe continuar con el tratamiento anticolinesterásico hasta el día de la cirugía, y reiniciarlo de forma temprana en el postoperatorio.

En pacientes inestables clínicamente, cuando exista urgencia en realizar la timectomía o cualquier otro tipo de cirugía se debe realizar una terapia con un ciclo de inmunoglobulinas

intravenosas (IgIV) o con recambio plasmático (RP) previo a la cirugía. Los pacientes con timoma son un grupo de alto riesgo alto para cualquier acto quirúrgico, por lo que se debe valorar la terapia previa a la cirugía con IgIV.

Como ayuda en la decisión de la necesidad de un tratamiento prequirúrgico, se puede utilizar el *Predictive Score for Postoperative Myasthenic Crisis*, que permite identificar pacientes con MG de alto riesgo de crisis miasténica posquirúrgica. La puntuación se basa en el tiempo de evolución de la MG, la presencia de clínica bulbar o insuficiencia respiratoria, siendo conveniente realizarlo una semana antes de la cirugía<sup>18</sup>.

Durante los últimos años se han extendido los procedimientos mínimamente invasivos para la timectomía, como la cirugía toracoscópica asistida por vídeo, que presentan similares resultados quirúrgicos y de mejoría de los síntomas miasténicos con respecto a los abordajes transternales abiertos. En cambio, estos procedimientos mínimamente invasivos se asocian a menores tasas de complicaciones perioperatorias y a una recuperación posquirúrgica más rápida.

## ¿CÓMO SE TRATA UN PACIENTE CON MIASTENIA GRAVIS OCULAR?

En casos de MG ocular (MGO), la piridostigmina es el tratamiento inicial en todos los pacientes. Se puede utilizar prednisona en casos en que no se haya alcanzado la remisión completa con piridostigmina o sus efectos sean intolerables. Las guías internacionales sugieren que los esteroides pueden ser efectivos en dosis bajas (20-30 mg/día) o utilizarlos en pauta a días alternos y así evitar los efectos secundarios asociados a dosis más altas. Solo se debe utilizar otros IS, tipo AZA o MMF, en casos de falta de control de los síntomas<sup>19</sup>. No existen datos concluyentes de que la terapia inmunosupresora disminuya el riesgo de generalización de la MGO<sup>20</sup>.

En un pequeño grupo de pacientes con MGO, puede permanecer una ptosis palpebral o diplopía fijos sin respuesta terapéutica, sobre todo tras dos años desde el inicio de una terapia

farmacológica adecuada. Estos pacientes se pueden beneficiar de una blefaroplastia o de una corrección por prisma para evitar la diplopía.

### ¿CÓMO SE TRATA UN PACIENTE CON MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA?

En los casos de MGG con presencia de Ac anti-RACH se debe iniciar terapia con piridostigmina e inmunosupresión con esteroides al diagnóstico. Ya desde una fase inicial, se debe iniciar inmunosupresión crónica con el objetivo de disminuir posteriormente la dosis de esteroides, e intentar su retirada. La inmunosupresión crónica debe realizarse con AZA, a no ser que se requiera un inicio de efecto más rápido, utilizándose el MMF. Ante casos de MGG farmacorresistente se debe discutir con el paciente el inicio de otra línea de inmunosupresión crónica, el rituximab o la utilización de los nuevos fármacos biológicos. El uso de RP o IgIV como terapia de mantenimiento en MGG refractaria está en desuso dadas las nuevas terapias biológicas. El esquema terapéutico de los casos de MGG seronegativas o en relación con Ac anti-LRP4 es similar a los casos de MGG con presencia de Ac anti-RACH<sup>21</sup>.

En casos de MG por Ac anti-MuSK, se debe seguir una pauta similar con inhibidores de la ACh y esteroides, teniendo en cuenta que la piridostigmina puede producir escasa respuesta y en algunos pacientes produce un empeoramiento de la sintomatología. Los estudios actuales sugieren que el rituximab es el IS de elección en uso precoz y solo se deben utilizar IS orales en casos leves con buena evolución clínica.

### ¿CÓMO SE TRATA UN PACIENTE CON CRISIS MIASTÉNICA?

Debido a su rápido efecto inmunomodulador, el RP y las IgIV son los pilares de manejo de la crisis miasténica. Ambas terapias se pueden utilizar también cuando se necesite una mejoría clínica rápida del paciente<sup>22</sup>.

El efecto terapéutico de ambas terapias es similar. La respuesta al tratamiento suele iniciarse a los 2 días en la RP y los 4-5 días para las IgIV, durando su beneficio terapéutico durante 3-6 semanas. En general, se prefieren las IgIV por su mayor disponibilidad y facilidad de administración. Es importante destacar que en los últimos años ha habido una escasez de las IgIV al ser un preparado elaborado a partir de donantes humanos y muy dependiente del número de donaciones; asociado a un incremento en su utilización durante los últimos años. En cambio, se recomienda el RP en casos de déficit de IgA, si se quiere obtener una respuesta clínica más rápida, en pacientes jóvenes (< 18 años) o MG por Ac anti-MuSK<sup>23,24</sup>.

### ¿QUÉ PRECAUCIONES SE DEBEN TENER EN UNA PACIENTE EMBARAZADA?

Estudios retrospectivos indican que existe un empeoramiento clínico hasta en el 50% de las mujeres diagnosticadas de MG, ya sea durante el embarazo o en el periodo posparto, con un riesgo mayor en los dos primeros años tras el diagnóstico. Por este motivo, no se debe retirar la medicación inmunosupresora en situaciones de embarazo que puede provocar un empeoramiento e incluso una crisis miasténica. Por otro lado, los síntomas de la MG pueden aparecer por primera vez durante el embarazo o el posparto.

En general, se consideran a la piridostigmina, esteroides y AZA como fármacos seguros durante el embarazo. Existen dudas sobre la seguridad de la ciclosporina o tacrolimús, pero el MMF, el metotrexato y la ciclofosfamida no deben utilizarse por su conocido efecto teratogénico. Por este motivo, en pacientes con MG se debe planificar el embarazo, manteniendo la menor medicación posible y, si es necesario, terapia crónica inmunosupresora con AZA. También se consideran como terapias seguras las IgIV y el RP en casos de exacerbaciones durante el embarazo. Al igual que durante el embarazo, se considera que piridostigmina, esteroides y AZA se pueden utilizar en la

lactancia, al excretarse en bajas concentraciones en la leche materna. Debido a la falta de estudios, el tratamiento con rituximab solo debe utilizarse durante el embarazo en caso de que los posibles beneficios superen claramente los riesgos para el feto. En cambio, otros IS no deben utilizarse durante la lactancia. Por último, es importante vigilar en el periodo neonatal a los recién nacidos por la posibilidad de que desarrollen un cuadro de MG neonatal transitoria<sup>25</sup>.

## ¿QUÉ TRATAMIENTO SE DEBE UTILIZAR EN UN PACIENTE MAYOR Y EN UN PACIENTE JOVEN?

Con el envejecimiento de la población, cada vez se diagnostican más casos de pacientes con MG por encima de los 65 años. Son un grupo de pacientes con mejor pronóstico, mayor respuesta farmacológica y que precisan un número menor de fármacos. Los pacientes con MG en esta franja de edad debe tratarse con el mismo esquema terapéutico que pacientes más jóvenes. Es imprescindible tener en cuenta las comorbilidades asociadas y las potenciales interacciones farmacológicas, manteniendo una máxima prudencia al recomendar fármacos que pueden empeorar la MG. No hay indicación de timectomía por encima de 65 años a no ser que exista la sospecha de timoma, muy infrecuente en este grupo de edad<sup>26</sup>.

La MG juvenil (MGJ) aparece antes de los 18 años con un curso más benigno que en adultos; así, el 10% de los pacientes con MGJ alcanzan una remisión completa, siendo esta tasa de remisión mayor en pacientes prepuberales. El perfil de los efectos secundarios de los esteroides en los pacientes más jóvenes cambia con respecto a los adultos, y afecta más a trastornos del comportamiento, del crecimiento y ponderales, y de la salud ósea.

Según recomendaciones de expertos, la pauta de tratamiento con piridostigmina y esteroides como primer IS son las mismas que en adultos. Se recomienda la AZA como tratamiento inmunosupresor de primera línea, seguidos del MMF

en casos de intolerancia o ineficacia. El rituximab puede ser una buena opción terapéutica en casos seleccionados de MGJ. Existen pocos datos con respecto al uso resto de IS. Se recomienda la timectomía precoz (en los dos años siguientes a la aparición de la enfermedad) en casos de MGJ generalizada por Ac anti-RACH para mejorar la tasa de remisión, especialmente después de lapubertad dado el desconocido impacto de la timectomía en la maduración del sistema inmunitario<sup>27</sup>. El tratamiento de la MGJ con Ac anti-MuSK sigue un enfoque similar al de la forma adulta<sup>28</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-25.
2. Verschuuren JJ, Palace J, Murai H, Tannemaat MR, Kaminski HJ, Brill V. Advances and ongoing research in the treatment of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol*. 2022;21(2):189-202.
3. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol*. 2015;15(3):199-206.
4. Farmakidis C, Dimachkie MM, Pasnoor M, Barohn RJ. Immunosuppressive and immunomodulatory therapies for neuromuscular diseases. Part I: Traditional agents. *Muscle Nerve*. 2020;61(1):5-16.
5. Sharshar T, Porcher R, Demeret S, Tranchant C, Gueguen A, Eymard B, et al. MYACOR Study Group. Comparison of corticosteroid tapering regimens in myasthenia gravis: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(4):426-33.
6. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):893-902.
7. Farrugia ME, Goodfellow JA. A practical approach to managing patients with myasthenia gravis-opinions and a review of the literature. *Front Neurol*. 2020 7;11:604.
8. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 2011;11:97.
9. Itani K, Nakamura M, Wate R, Kaneko S, Fujita K, Iida S, et al. Efficacy and safety of tacrolimus as long-term monotherapy for myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2021;31(6):512-8.
10. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology*. 2012;78(3):189-93.
11. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, et al. Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022;79(11):1105-1112.

12. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology*. 2022; 98(4):e376-e389.
13. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, Fink HA, Guyatt G, Cannon M, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(12):2405-19.
14. Foster MA, Lunn MP, Carr AS. First-line immunosuppression in neuromuscular diseases. *Pract Neurol*. 2023;23(4):327-38.
15. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(6):511-22.
16. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):259-68.
17. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. *Neurology*. 2021;96(3):114-22.
18. Kanai T, Uzawa A, Sato Y, Suzuki S, Kawaguchi N, Himuro K, et al. A clinical predictive score for postoperative myasthenic crisis. *Ann Neurol*. 2017;82(5):841-49.
19. Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol*. 2014;21(5):687-93.
20. Fang CEH, Bokre D, Wong SH. Clinical characteristics associated with secondary generalization in patients with ocular myasthenia gravis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2023;101(16):e1594-e1605.
21. Cortés-Vicente E, Gallardo E, Álvarez-Velasco R, Illa I. Myasthenia gravis treatment updates. *Curr Treat Options Neurol*. 2020; 22(8):1-14.
22. Claytor B, Cho SM, Li Y. Myasthenic crisis. *Muscle Nerve*. 2023;68(1):8-19.
23. Alcantara M, Barnett C, Katzberg H, Bril V. An update on the use of immunoglobulins as treatment for myasthenia gravis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(7):703-15.
24. Ipe TS, Adeola R, Davis, Raval JS. Therapeutic plasma exchange in myasthenia gravis: A systematic literature review and meta-analysis of comparative evidence. *Front Neurol*. 2021; 12:662856.
25. Grover KM, Sripathi N. Myasthenia gravis and pregnancy. *Muscle Nerve*. 2020;62(6):664-72.
26. Cortés-Vicente E, Álvarez-Velasco R, Segovia S, Paradas C, Casasnovas C, Guerrero-Sola A, et al. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset. *Neurology*. 2020;94(11):e1171-e80.
27. Rath J, Moser B, Zimprich F. Thymectomy in myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2023;36(5):416-23.
28. Munot P, Robb SA, Niks EH, Palace J; ENMC workshop study group. 242nd ENMC International Workshop: Diagnosis and management of juvenile myasthenia gravis Hoofddorp, the Netherlands, 1-3 March 2019. *Neuromuscul Disord*. 2020; 30(3):254-64.

## Anexo 1. Fármacos utilizados en el tratamiento de la miastenia gravis

Fármaco	Dosis inicial	Dosis mantenimiento	Efectos secundarios	Comentarios
Piridostigmina	30 mg en cada comida. Incrementos de 30 mg por toma cada 5-7 días	180-240 mg/día en 3-4 tomas, respetando sueño	Síntomas de aceleración digestiva, calambres musculares, bradicardia, sialorrea y aumento de secreciones respiratorias	Retirar si intubación oro-traqueal en crisis miasténica
Prednisona	10 mg/día en MGO 60 mg o 1 mg/kg/día en MGG	Máximo 20 mg/día Se puede utilizar en pauta en días alternos	Inmunosupresión, obesidad, hiperglucemia, HTA, glaucoma y cataratas, osteoporosis, úlcera gástrica, insomnio	Control periódico de hemoglobina A <sub>1c</sub> , TA, densitometría anual, revisión ocular anual. Profilaxis <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Azatioprina	50 mg/día	2-3 mg/kg/día 100-150 mg/día	Hepatotoxicidad, mielosupresión	Determinación de TPMT Analítica quincenal/1 mes, mensual/6 meses y trimestral/1 año Protección solar
Micofenolato de mofetilo	500 mg/día	1.000 mg cada 12 horas	Diarrea, mielosupresión, hepatotoxicidad Teratígeno	Analítica quincenal/1 mes, mensual/6 meses y trimestral/1 año Protección solar
Metotrexato	10 mg/semanal	15-25 mg/semanal	Hepatotoxicidad, estomatitis, náuseas y vómitos, toxicidad pulmonar, teratígeno Fotosensibilidad	Ácido fólico semanal Analítica mensual/1 mes, y trimestral/1 año Vigilancia de enfermedad pulmonar intersticial Protección solar
Tacrolimus	1 mg/día	3-5 mg/día Niveles: 5-15 ng/ml	Hiperglucemia, hipomagnesemia, mielosupresión nefrotóxica, temblor, diarrea	Analítica semanal/1 mes, quincenal/2 meses y mensual/1 año
Ciclosporina	3 mg/kg/día en dos dosis 50 mg/12 horas	5-6 mg/kg/día 150 mg/12 horas Niveles: 100-150 ng/ml	Nefrototoxicidad, hepatotoxicidad, hipertensión, hiperlipidemia, alteraciones iónicas, hirsutismo, temblor, hiperplasia gingival. Interacciones farmacológicas frecuentes	Analítica mensual/6 meses y trimestral/1 año

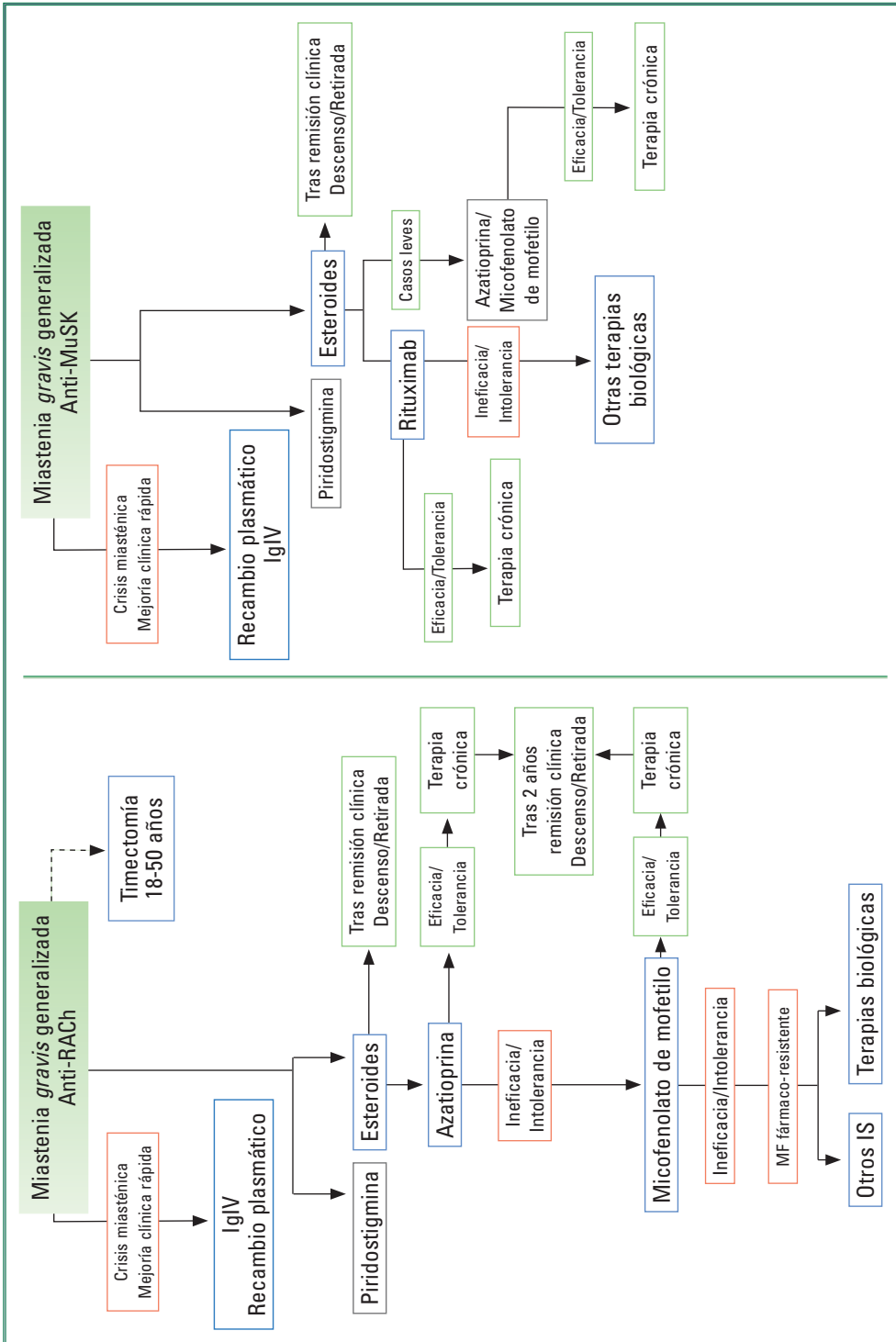
(Continúa)



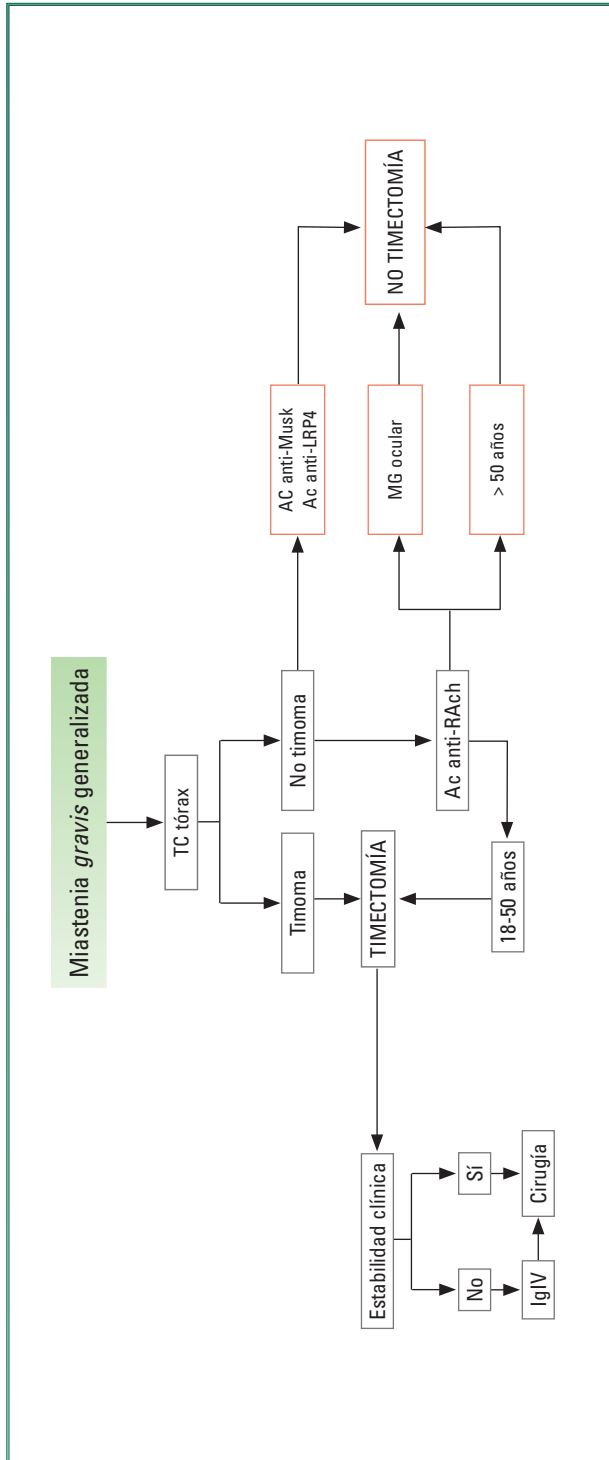
**Anexo 1.** Fármacos utilizados en el tratamiento de la miastenia gravis (continuación)

Fármaco	Dosis inicial	Dosis mantenimiento	Efectos secundarios	Comentarios
Rituximab	Dosis semanal de 375 mg/m <sup>2</sup> durante 4 semanas Dos dosis de 1 g separadas 2 semanas	Nuevo ciclo si reaparición de síntomas o normalización de linfocitos CD20 en sangre	Relacionadas con la infusión: fiebre, síntomas pseudogripales, rubor facial Hipogammaglobulinemia Infecciones	Recuento de linfocitos CD20 en sangre
Inmunoglobulinas ev.	2 g/kg en 3-5 días	Repetir en 4-12 semanas	Fiebre, cefalea, meningitis aséptica. Trombosis arterial y venosa	Ajustar velocidad de infusión según tolerancia. Profilaxis trombótica Determinación de IgA
Recambio polasmático	3-5 sesiones a días alternos por ciclo	Repetir en 4-6 semanas	Infecciones en zona de punción, infección de catéter, hematoma, trombosis venosa, hipocalcemia, inestabilidad hemodinámica	Seguimiento Hematología/ Nefrología

MMG: miastenia gravis generalizada; MGO: miastenia gravis ocular.



**Anexo 2.** Algoritmo terapéutico sugerido para el tratamiento de la miastenia gravis generalizada asociada a anticuerpos anti-RACH (izquierda) y anti-MuSK (derecha). anti-MuSK: anti-tirosina cinasa específica muscular; anti-RACH: anti-receptor de acetilcolina; IgIV: inmunoglobulina intravenosa; S: inmunosupresor.



**Anexo 3.** Algoritmos sugeridos para el tratamiento de la miastenia gravis generalizada asociada a anticuerpos anti-RACH (izquierda) y anti-MuSK (derecha). Ac: anticuerpos; anti-LRP4: anti-proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad; anti-MuSK: anti-tirosina cinasa específica muscular; anti-RACH: anti-receptor de acetilcolina; IgIV: inmunoglobulina intravenosa; MG: miastenia gravis; TC: tomografía computerizada.

# Terapias innovadoras

Ivonne Jericó Pascual

## ¿A QUÉ NOS REFERIMOS CUANDO HABLAMOS DE TERAPIAS INNOVADORAS?

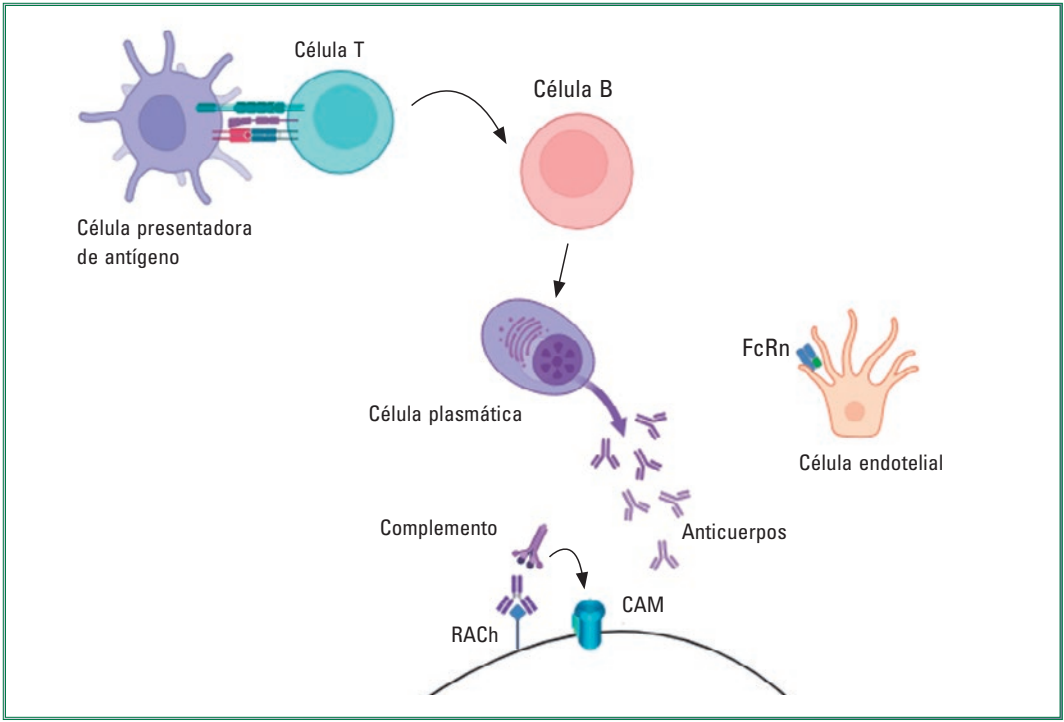
El desarrollo tecnológico y los avances en estos últimos años en el campo de la bioingeniería están revolucionando el tratamiento del cáncer y de las enfermedades autoinmunes por medio del desarrollo de nuevas terapias inmunológicas biológicas o sintéticas, que comprenden las terapias dirigidas (anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas), la inmunoterapia y la terapia celular. Muchas de las enfermedades autoinmunes sistémicas cuentan ya hoy en día con un diversificado arsenal terapéutico específico de diana que permite individualizar el tratamiento en muchos casos. En el campo de la neuroinmunología, en las dos últimas décadas hemos podido ver cómo las nuevas terapias inmunológicas han modificado el curso de enfermedades como la esclerosis múltiple. Sin embargo, los estudios aleatorizados y controlados con estas nuevas terapias en la miastenia *gravis* (MG) han sido muy escasos hasta estos últimos años.

## ¿NECESITAMOS NUEVAS TERAPIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVIS?

El objetivo terapéutico en la MG es alcanzar la remisión de la enfermedad (ausencia de síntomas

y signos) o que el paciente presente manifestaciones mínimas que no limiten su funcionalidad, con los menores efectos secundarios posibles en relación con el tratamiento<sup>1</sup>. Aunque la mayoría de los pacientes tienen una enfermedad bien o aceptablemente controlada, el 10% aproximadamente de los pacientes con MG no responden a las terapias convencionales<sup>2</sup> y hasta el 70-80% no logra alcanzar una remisión completa estable<sup>3,4</sup>, necesitando muchos de ellos tratamiento de por vida que incluye inmunosupresión a dosis bajas. Los tratamientos inmunosupresores (IS) actuales distan mucho de ser específicos para la enfermedad, ni para el subgrupo de enfermedad ni para cada tipo de anticuerpo identificado en la MG. De hecho, no hay evidencia en estudios aleatorizados de los IS tradicionales que empleamos en la MG ni tienen modos de acción de supresión inmunitaria específicos. Además, la exposición a largo plazo a estas terapias IS confiere efectos adversos que incluyen el aumento del riesgo de infecciones oportunistas, disfunción orgánica sistémica y desarrollo de neoplasias<sup>5</sup>.

La necesidad de actuar sobre dianas inmunitarias selectivas, minimizar los efectos secundarios y aportar otras opciones de tratamiento a los pacientes refractarios está impulsando el desarrollo de nuevas terapias inmunológicas para la MG, abriendo un horizonte ilusionante y esperanzador.



**Figura 1.** La inmunopatogénesis de la MG es impulsada por las células T autorreactivas. El proceso inmunitario en la MG comienza cuando la tolerancia inmunitaria se rompe por un desencadenante hasta ahora no identificado con «mimetismo molecular» con el RACH y proteínas de la membrana postsináptica relacionadas. La liberación aberrante de citocinas y el aumento de células T proinflamatorias promueven la activación de células B que proliferan a células plasmáticas y secretan autoanticuerpos contra diferentes antígenos de la unión NM. Los anticuerpos anti-RACH son de la subclase IgG1 e IgG3 y actúan a través de tres mecanismos: bloqueos del receptor, cross-linking, internalización y destrucción del receptor, y activación del complemento y destrucción de la membrana post-sináptica. Los anticuerpos anti-MuSK son de la subclase IgG4 y actúan bloqueando la proteína MuSK impidiendo el agrupamiento de los receptores de acetilcolina. Ac: anticuerpo; CAM: complejo de ataque de membrana; Ig: inmunoglobulina; MG: miastenia gravis; RACH: receptor de acetilcolina. Figura elaborada por la autora.

### ¿QUÉ NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS SE HAN IDENTIFICADO EN LA ACTUALIDAD PARA LA MIASTENIA GRAVIS?

La MG es un ejemplo de enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos (Ac) IgG que pueden alterar la transmisión sináptica en la unión neuromuscular. Sin embargo, en la inmunopatogénesis de esta enfermedad también está involucrada una compleja interacción entre las células T y B como se muestra en la figura 1.

Aunque el origen de la reacción autoinmune en la MG no se conoce todavía con precisión, en especial a lo referente a factores de susceptibilidad genética y ambientales implicados, el mejor conocimiento de los procesos implicados en la inmunopatogénesis de la MG que se ha producido en las últimas décadas ha contribuido a la identificación de diversas dianas terapéuticas. Estas incluyen terapias sobre linfocitos T, inhibidores de citocinas, inhibición del proteosoma, depleción de células B, bloqueo del receptor neonatal para el Fc y la inhibición del complemento<sup>6,7</sup>.

**Tabla 1.** Terapias innovadoras en miastenia gravis

Molécula	Mecanismo de acción	Evidencia actual
<b>Terapias células T</b>		
CAR-T	Anti-Ag de maduración de células B	Fase de investigación
CAAR-T	Anti-células B que expresan Ac MUSK	Fase de investigación
<b>Miscelánea</b>		
Iscalimab	Ac monoclonal antiCD40	Fase de investigación
Belimumab	Ac monoclonal anti-BAFF	Fase de investigación
Telitacicept	Inhibidor BAFF	Fase de investigación
Tocilizumab	Anti-receptor IL-6	Fase de investigación
Tofacitinib	Inhibidor Janus cinasa	Fase de investigación
<b>Anti Células B</b>		
Inebilizumab	Ac monoclonal anti-CD19	Fase de investigación
Tolebrutinib	Inhibidor tirosina cinasa	Fase de investigación
<b>Inhibidores FcRn</b>		
▼ Efgartigimod	Antagonista FcRn	Aprobado y financiado en España
Rozanolixizumab	Ac monoclonal anti-FcRn	Aprobado por la EMA
Nipocalimab	Ac monoclonal anti-FcRn	Fase de investigación
Batoclimab	Ac monoclonal anti-FcRn	Fase de investigación
<b>Inhibidores del complemento</b>		
Eculizumab	Inhibidor C5	No financiado en España
▼ Ravulizumab	Inhibidor C5	Aprobado y financiado en España
Zilucoplan	Inhibidor C5 y C5b	Aprobado por la EMA
Pozelimab	Inhibidor C5	Fase de investigación
Cemdisirán	iRNA que suprime la síntesis hepática de C5	Fase de investigación

Ac: anticuerpos; Ag: antígenos; CAR-T: Terapia T con receptor quimérico de antígeno; CAAR-T: Terapia T con receptor quimérico de autoanticuerpos; FcRn: receptor Fc neonatal; IL: interleucina; RNA de interferencia.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

## ¿QUÉ TIPOS DE NUEVAS TERAPIAS SE ESTÁN ENSAYANDO EN EL CAMPO DE LA MIASTENIA GRAVIS?

En la tabla 1 mostramos los fármacos que están en distintas fases de desarrollo en la actualidad.

La inhibición de la vía del complemento y el bloqueo del FcRn para disminuir el reciclado de IgG son dos de los mecanismos más novedosos y exitosos que se han identificado, junto a los inhibidores directos e indirectos de las células B.

Algunos fármacos como es el caso de eculizumab<sup>8</sup>, efgartigimod<sup>9</sup>, ravulizumab<sup>10</sup>, rozanolizumab<sup>11</sup> y zilucoplan<sup>12</sup> han obtenido la aprobación de EMA para la MG generalizada (MGG)<sup>6,13</sup> pero solo efgartigimod y ravulizumab se encuentran aprobados y financiados en España a día de hoy.

## ¿CÓMO ACTÚAN LOS ANTI-FCRN?

El enfoque terapéutico de este grupo de fármacos se centra en la reducción de los niveles de autoanticuerpos patógenos. Las inmunoglobulinas (Ig) son heterodímeros formados por dos cadenas pesadas y dos ligeras, y contienen una región variable de unión al antígeno (fragmento Fab) y otra constante (fragmento Fc) de unión al complemento y a diferentes receptores de superficie celular. Los FcRn, ampliamente distribuidos en múltiples tipos celulares, contribuyen al reciclaje de las IgG. Las IgG captadas por las células endoteliales de forma natural son transportadas hacia los endosomas, donde el FcRn se une a la IgG protegiéndola de la degradación por las enzimas lisosomales y transportando nuevamente a la IgG a la superficie celular donde la libera a la circulación. Las moléculas de IgG que no se unen al FcRn se degradan en los lisosomas<sup>14,15</sup>.

Todos los Ac en la MG son IgG, por lo que el bloqueo de los FcRn puede reducir de forma rápida la concentración de autoanticuerpos IgG patógenos en esta enfermedad<sup>15</sup>, acelerando su catabolismo. Este mecanismo de acción impedirá todos los efectos terminales de los anticuerpos, como son el bloqueo del receptor de acetilcolina (RACH), el *cross-linking* que lleva a la internalización y destrucción del receptor de acetilcolina y la activación del complemento que produce la destrucción de la membrana muscular.

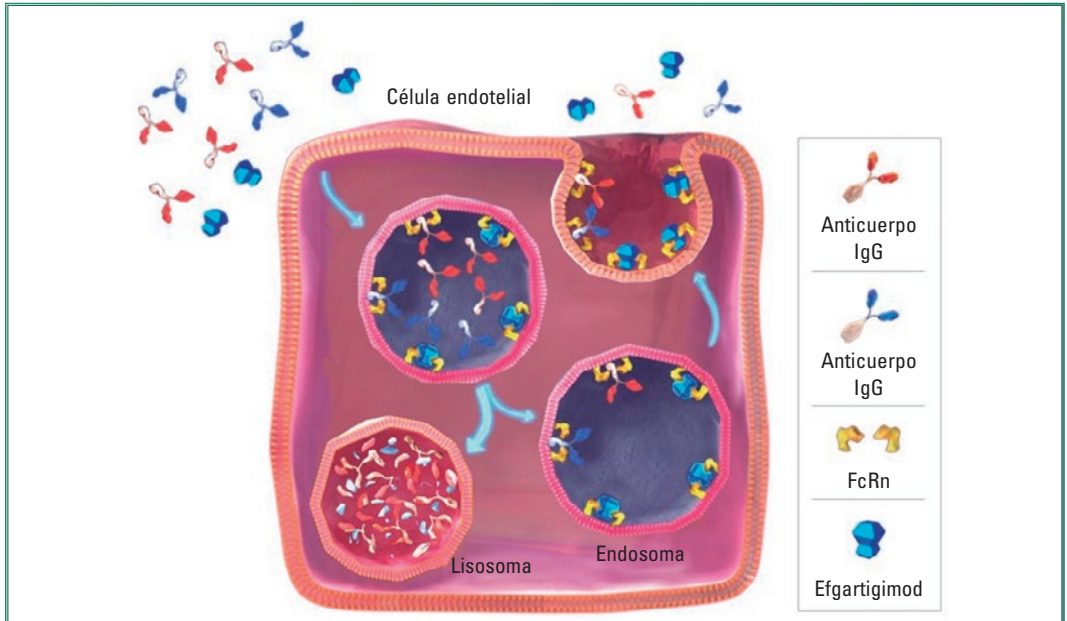
### Efgartigimod

Es un fragmento Fc derivado de una IgG1 humana modificado con mayor afinidad por el

FcRn que la IgG endógena, inhibiendo así competitivamente el reciclaje de esta y promoviendo la degradación lisosomal de las IgG sin afectar directamente a su producción, por lo que se considera un fármaco inmunomodulador (Fig. 2).

El ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado de fase III ADAPT demostró su eficacia frente a placebo como tratamiento complementario de la MGG con Ac anti-RACH positivos, mejorando significativamente la puntuación en la *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MG-ADL) que fue el *endpoint* primario. También alcanzó el *endpoint* secundario con una proporción de pacientes respondedores a la escala *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG) significativamente mayor en el grupo efgartigimod en comparación con placebo. Efgartigimod se administra en ciclos de cuatro infusiones intravenosas semanales consecutivas<sup>17</sup> (Tabla 2). La respuesta clínica es rápida (el 84% de los respondedores tempranos alcanzaron el *endpoint* primario tras la segunda infusión) y mantenida (el 34% de los respondedores mantuvieron la eficacia al menos 12 semanas)<sup>17</sup>. El tratamiento produjo una reducción de aproximadamente del 50-70% en los niveles de IgG total y de todos los subtipos de IgG a partir de la primera semana de la dosis inicial<sup>18</sup>, sin afectar los niveles de IgM, IgA, IgE ni IgD. También se redujeron en un 40-70% los niveles de anticuerpos anti-RACH en la mayoría de los pacientes, recuperándose a las 12 semanas de la primera infusión<sup>15</sup>. No se observó reducción de la albúmina ni aumento de los niveles de colesterol con efgartigimod<sup>17</sup>.

El perfil de seguridad en el ensayo ADAPT y en el posterior estudio de extensión abierto ADAPT+ fue similar al placebo, siendo los efectos adversos generalmente leves o moderados<sup>19</sup>. Las infecciones del tracto respiratorio alto y las infecciones urinarias fueron más frecuentes en el grupo efgartigimod, pero los datos disponibles en la actualidad no indican un incremento de infecciones graves<sup>17</sup>. No es necesaria la vacunación previa contra meningococo<sup>20</sup>.



**Figura 2.** Efgartigimod compite con la IgG endógena para unirse al FcRn. Esto dará lugar a una reducción de los niveles de IgG circulantes mediante la degradación lisosomal de las IgG libres (no unidas a las FcRn). Ig: inmunoglobulina; FcRn: receptor Fc neonatal. Adaptado de Broome C., 2023<sup>16</sup>.

**Tabla 2.** Pauta posológica de nuevas terapias

Fármaco	Posología	Intervalo	Administración
▼ Efgartigimod <sup>9</sup>	2 posologías disponibles: – 10 mg/kg IV semanal (4 semanas) – 1.000 mg SC semanal (4 semanas)	Variable <sup>†</sup> , según respuesta clínica	Perfusión intravenosa Inyección subcutánea
▼ Ravulizumab <sup>10*</sup>	Inducción: 2.400-3.000 mg (dosis única de carga) Mantenimiento: A las 2 semanas de dosis carga: 3.000-3.600 mg (dosis dependiente del peso).	Cada 8 semanas	Perfusión intravenosa

\*La dosis de carga y de mantenimiento se calculan en base al peso.

<sup>†</sup>El momento más temprano fue 7 semanas a partir de la perfusión inicial del ciclo anterior.

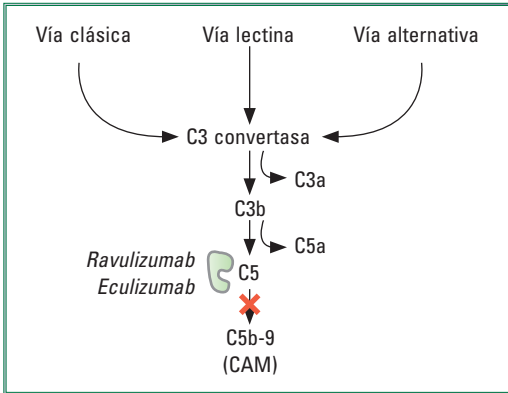
▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

## ¿CÓMO ACTÚAN LOS INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO?

La inhibición del complemento es otra de las nuevas estrategias terapéuticas en la MG<sup>21</sup>. La base principal de estas terapias se centra en contrarrestar los efectos dañinos que provoca la unión del Ac

y posterior activación de la cascada del complemento, que lleva a la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM) que causará en la membrana postsináptica la destrucción de los pliegues sinápticos que contienen los RACH y proteínas asociadas, y que es un importante mecanismo patogénico en la MG mediada por Ac anti-RACH<sup>22-24</sup>.





**Figura 3.** Estos fármacos bloquean la activación del complemento terminal uniéndose de forma específica al C5 e impidiendo la generación del complejo de ataque a la membrana (CAM) C5b-C9. Preservan los componentes iniciales de la activación del complemento esenciales para la eliminación de inmunocomplejos y para la opsonización de los microorganismos. Figura elaborada por la autora.

El papel del complemento en la MG está respaldado por los hallazgos histopatológicos de depósitos de IgG, C3 y C9 en la unión neuromuscular de pacientes con MG, por el aumento del consumo de complemento durante las exacerbaciones de la MG y por estudios *in vitro*<sup>23</sup>. Los autoanticuerpos en la MG (en particular los anticuerpos IgG1 e IgG3 pero no los IgG4) activan el sistema del complemento por la vía clásica. Las terapias anticomplemento incluyen Ac monoclonales dirigidos contra C1, C3 y C5. Los agentes contra el componente terminal del complemento C5, eculizumab, ravulizumab y zilucoplán, han demostrado ser eficaces en ensayos clínicos en humanos, y eculizumab y ravulizumab están aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su uso en MGG (Fig. 3).

Es obligatoria la vacunación contra *Neisseria meningitidis* al menos dos semanas antes de la primera infusión de estas terapias anticomplemento y en aquellos pacientes en los que la vacuna estuviera contraindicada o se hubiera iniciado la terapia antes del plazo de dos semanas, debe administrarse profilaxis antibiótica.

## Ravulizumab

El ravulizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma específica a la proteína del complemento C5, inhibiendo su escisión en C5a y C5b (subunidad precursora del CAM) y por tanto inhibiendo la formación del CAM. Está también autorizado para la hemoglobinuria paroxística nocturna y para el síndrome hemolítico urémico atípico (Tabla 2).

El estudio de fase III aleatorizado en paciente con MGG con Ac anti-RACH positivos y controlado con placebo CHAMPION-MG<sup>25</sup> mostró que el ravulizumab produjo mejorías estadísticamente significativas de las puntuaciones MG-ADL (*endpoint* primario) y QMG (*endpoint* secundario) frente a placebo. El ravulizumab se administra vía endovenosa cada ocho semanas. Su efecto terapéutico se observó a la semana y se mantuvo durante las 26 semanas que duró el ensayo. Los efectos adversos más frecuentes fueron la diarrea, infecciones del tracto respiratorio alto, nasofaringitis y cefalea. Los datos de eficacia y tolerabilidad en la fase de extensión abierta concuerdan con los de la fase aleatoria controlada con placebo<sup>25,26</sup>.

## ¿CUÁL ES LA INDICACIÓN DE ESTAS NUEVAS TERAPIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA ACTUAL?

Los inhibidores del complemento y los bloqueantes del FcRn están estableciendo su posición en los protocolos de tratamiento de la MG ya en la actualidad. Estos medicamentos plantean todavía incógnitas acerca de su seguridad a largo plazo y en la optimización de su uso debido en parte a su coste económico. Por tanto, es necesario que se elabore una guía para su uso clínico correcto.

Los datos con los que contamos en la actualidad, basados en los ensayos clínicos y publicaciones de casos, apoyan su uso en pacientes con MGG con Ac anti-RACH positivos<sup>27</sup> y, teóricamente, su utilización prudente en la MG de forma temprana podría reducir la carga de la

enfermedad para el paciente y mejorar su calidad de vida, ya que estas inmunoterapias más específicas de diana tienen un mecanismo de acción más rápido y nos permitirían en teoría ahorrar dosis de corticosteroides<sup>28</sup> y minimizar sus efectos adversos<sup>29</sup>. Efgartigimod también ha demostrado eficacia y buena tolerancia en paciente con MGG seronegativa en el ensayo ADAPT y de hecho está aprobado también para MGG seronegativa en Japón<sup>19</sup>.

Información disponible en España, a fecha de la redacción de este capítulo (22 de mayo de 2024 - Consulta BIFIMED<sup>30</sup>), las condiciones de financiación de efgartigimod y ravulizumab son en combinación con terapia estándar, para el tratamiento de adultos con MGG (MGFA II a IV) con Ac anti-RACH positivos refractarios (fracaso de al menos corticosteroides y dos terapias inmunosupresoras convencionales) y puntuación en MG-ADL  $\geq 5$  (para efgartigimod) y MG-ADL  $\geq 6$  (para ravulizumab).

### **SI TENGO UN PACIENTE CANDIDATO A SER TRATADO CON UNA NUEVA TERAPIA, ¿HAY ALGÚN CRITERIO DE ELEGIBILIDAD?**

Un reciente metaanálisis<sup>31</sup> concluye que las actuales terapias innovadoras son eficaces, y los resultados parecen ser homogéneos dentro de cada clase. Es decir, los anticomplemento (eculizumab, ravulizumab y zilucoplán) parecen tener una eficacia similar entre ellos y los anti-FcRn (efgartigimod y rozanolixizumab), también. Es difícil establecer una comparativa entre ambos grupos debido los diferentes puntos de corte para la evaluación de la eficacia en los ensayos clínicos, el número global limitado de pacientes y la falta de estudios comparativos adecuados. En los respectivos ensayos pivotaes, Efgartigimod alcanza de una manera más sólida los umbrales de significación clínica establecidos en la literatura para las escalas MG-ADL y QMG<sup>32</sup>. Sin embargo, a falta de comparaciones directas, actualmente no es posible

establecer una superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica entre efgartigimod y ravulizumab.

### **¿ES POSIBLE MEDIR LA EFECTIVIDAD DE ESTAS NUEVAS TERAPIAS?**

Desde el punto de vista clínico, una reducción de al menos 2 puntos en la escala MG-ADL se considera una respuesta clínica relevante (paciente respondedor). Sin embargo, una adecuada intervención terapéutica, además de una respuesta clínica satisfactoria, debería poder garantizar nos que está actuando sobre la diana específica de manera eficaz, y que de manera indirecta no está produciendo efectos secundarios que ensombrezcan el pronóstico del paciente. Por eso es importante el poder contar con predictores medibles de eficacia inmunológica.

El ensayo clínico ADAPT demostró que los pacientes tratados con efgartigimod mostraron una rápida disminución de los niveles totales de IgG y de los Ac anti-RACH, lo que podría convertirse, al igual que la determinación de los niveles de linfocitos B (LB) para las terapias deplecionadoras de LB, en predictores analíticos de eficacia inmunológica para estos fármacos. La determinación de los niveles séricos de CH50 podría ser útil para monitorizar la eficacia de los fármacos anti-complemento según algunos estudios<sup>33,34</sup>.

### **¿QUÉ NOS DEPARARÁ EL FUTURO?**

La eficacia demostrada de estas nuevas terapias (anticomplemento y anti-FcRn) abrirán puertas a fármacos similares «mejorados», a los que se irán sumando nuevos fármacos biológicos y sintéticos dirigidos contra otras dianas inmunitarias específicas, ofreciendo cada vez más posibilidades de personalizar el tratamiento. Sin embargo, hasta el momento ninguna de estas nuevas terapias se ha diseñado específicamente para la MG ni son capaces de suprimir selectivamente los autoanticuerpos implicados en esta enfermedad<sup>20</sup>. El rápido avance en el campo de

las terapias innovadoras irá posiblemente modificando de una manera dinámica las estrategias terapéuticas en la MG a corto-medio plazo con terapias más seguras, rápidas y efectivas. La acumulación de datos y evidencia de eficacia y seguridad en la práctica asistencial real con estas nuevas terapias nos ayudará a establecer protocolos de tratamiento para los pacientes miasténicos.

Una de las principales preocupaciones son los costes y la ausencia de biomarcadores que nos ayuden a seleccionar una u otra terapia. Por ello es necesario trabajar en la elaboración de algoritmos terapéuticos que nos ayuden a hacer un uso eficiente y racional de las terapias disponibles.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-25.
- Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2014;15(4):167-78.
- Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: Clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1-11.
- Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1-16.
- Prior DE, Nurre E, Roller SL, Kline D, Panara R, Stino AM, et al. Infections and the relationship to treatment in neuromuscular autoimmunity. *Muscle Nerve*. 2018;57(6):927-31.
- Menon D, Barnett C, Bril V. Novel treatments in myasthenia gravis. *Front Neurol*. 2020;11(June):1-12.
- Dalakas MC. Future perspectives in target-specific immunotherapies of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015 8(6):316-27.
- SOLITIRIS. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07393001/FT\\_07393001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07393001/FT_07393001.html.pdf). Último acceso: Mayo 2024.
- VYVGART SmPC. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221674001/FT\\_1221674001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221674001/FT_1221674001.html.pdf). Último acceso: Mayo 2024.
- ULTOMIRIS SmPC. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191371002/FT\\_1191371002.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191371002/FT_1191371002.html.pdf). Último acceso: Mayo 2024.
- RYSTIGGO. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/1231780001/IPE\\_1231780001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/1231780001/IPE_1231780001.pdf). Último acceso: Mayo 2024.
- ZILBRYSQ. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/1231764005/IPE\\_1231764005.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/1231764005/IPE_1231764005.pdf). Último acceso: Mayo 2024.
- Schneider-Gold C, Gilhus NE. Advances and challenges in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14(X):1-12.
- Sesarman A, Vidarsson G, Sitaru C. The neonatal Fc receptor as therapeutic target in IgG-mediated autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(15):2533-50.
- Wolfe GI, Ward ES, de Haard H, Ulrichts P, Mozaffar T, Pasnoor M, et al. IgG regulation through FcRn blocking: A novel mechanism for the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 2021;430(April):118074.
- Broome C. Efgartigimod alfa for the treatment of primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol*. 2023;14: 20406207231172831.
- Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):526-536.
- 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*. 2019; 92(23):e2661-73.
- Heo YA. Efgartigimod alfa in generalised myasthenia gravis: A profile of its use. *CNS Drugs*. 2023;37(5):467-73.
- VYVGART SmPC. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221674001/FT\\_1221674001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221674001/FT_1221674001.html.pdf) Último acceso: Mayo 2024.
- Howard JF, Barohn RJ, Cutter GR, Freimer M, Juel VC, Mozaffar T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2013;48(1):76-84.
- Morgan BP, Chamberlain-Banoub J, Neal JW, Song W, Mizuno M, Harris CL. The membrane attack pathway of complement drives pathology in passively induced experimental autoimmune myasthenia gravis in mice. *Clin Exp Immunol*. 2006;146(2):294-302.
- Howard JF. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1412(1):113-28.
- Albalzi K, Kaminski HJ, Howard JF. Complement inhibitor therapy for myasthenia gravis. *Front Immunol*. 2020;11(June):1-11.
- Vu T, Ortiz S, Katsuno M, Annane D, Mantegazza R, Beasley KN, et al. Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis. *J Neurol*. 2023; 270(6):3129-37.
- Meisel A, Annane D, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol*. 2023;270(8):3862-75.
- Nair SS, Jacob S. Novel immunotherapies for myasthenia gravis. *ImmunoTargets Ther*. 2023;12(April):25-45.
- Frangiamore R, Rinaldi E, Vanoli F, Andreetta F, Ciusani E, Bonanno S, et al. Efgartigimod in generalized myasthenia gravis: A real-life experience at a national reference center. *Eur J Neurol*. 2024 Apr;31(4):e16189.
- Verschuuren JJ, Palace J, Murai H, Tannemaat MR, Kaminski HJ, Bril V. Advances and ongoing research in the treatment of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurology*. 2022;21:189-202.
- BIFIMED: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=758197>. Última consulta 22 de Mayo de 2024.
- Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2023; (March):1-14.
- Informe de posicionamiento terapéutico del efgartigimod en la miastenia gravis generalizada [Internet]. España: Minsiterio de Sanidad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 18 sep 2023 [consultado: 31 ene 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-173-Efgartigimod-alfa-vyvgar-miastenia.pdf>
- Namatame C, Mitsu T, Takai Y, Nishiyama S, Nakashima I, Fujihara K, et al. CH50 as a putative biomarker of eculizumab treatment in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Heliyon*. 2021;7(1):2020-2.
- Willrich MAV, Ladwig PM, Martinez MA, Sridharan MR, Go RS, Murray DL. Monitoring ravulizumab effect on complement assays. *J Immunol Methods*. 2021;490:112944.

Imagen de cubierta:

Uniones neuromusculares en músculo esternocleidomastoideo de rata con técnica de inmunofluorescencia, en verde axones motores (con anticuerpo anti-neurofilamento) y en rojo receptores de acetilcolina formando agrupamientos (con bungarotoxina). Cortesía de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (no se permite su uso público).



**PERMANER**

[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

© 2024 P. Permanyer

Mallorca, 310  
08037 Barcelona, España  
[permanyer@permanyer.com](mailto:permanyer@permanyer.com)



[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: 978-84-10072-50-3  
Dep. Legal: B-13.317-2024  
Ref.: 7576BM211

#### Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

CON LA COLABORACIÓN DE:



Junio 2024 / MED-ES-EFG-2400008