

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE FARMACIA**



**TESIS DOCTORAL**

**Uso de fármacos asociados a agravamiento de síntomas en  
pacientes con miastenia gravis: influencia en la sintomatología  
de la enfermedad**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Ana Such Díaz**

Directora

**Irene Iglesias Peinado**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE FARMACIA**

Departamento de Farmacología



**TESIS DOCTORAL**

**USO DE FÁRMACOS ASOCIADOS A AGRAVAMIENTO DE  
SINTOMAS EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS.  
INFLUENCIA EN LA SINTOMATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD.  
FARMIGRA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR:

**D<sup>a</sup> Ana Such Díaz**

**Directora:**

**Dra. Irene Iglesias Peinado**

Madrid, 2020









**Dra. Irene Iglesias Peinado**, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA

Que el presente trabajo titulado **“Uso de fármacos asociados a agravamiento de síntomas en pacientes con miastenia gravis. Influencia en la sintomatología de la enfermedad”** llevado a cabo por la Licenciada en Farmacia **Dña. Ana Such Díaz** ha sido realizado bajo mi dirección y asesoramiento.

El mencionado trabajo reúne las características necesarias para ser defendido ante un tribunal para la obtención del grado de Doctor.

Y para que conste donde proceda, firmo el presente certificado en Madrid a 22 de de septiembre de 2020.

Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado



## **Agradecimientos**

Dicen que la tesis es una carrera de fondo. Que no hay que desfallecer, que prima la paciencia, la perseverancia, la constancia y la capacidad de adaptación. No habría sido capaz de llegar a la meta sin la ayuda de la Dra. Carmina Díaz Marín, fuente de ideas, apoyo, entusiasmo y cariño. Una gran profesional y mejor persona, sin la cual ni siquiera hubiera iniciado esta gran aventura.

Gracias a mi directora, la Dra. Irene Iglesias, por sus sabios consejos y su buen hacer incluso en momentos fuera de lo común.

Tampoco quiero olvidarme de mi gran amiga Marga, que con su perspicacia y saber hacer me ayudó a reencauzar y pulir este trabajo, sin olvidar su gran apoyo moral, imprescindible.

Ha habido muchas personas que me han ayudado en este duro camino, Rosa, excelente neuróloga, mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Infanta Leonor, en especial Elsa, mis amigos montañeros Tirobarros y mis queridas boticarias.

Gracias también a mi familia (Enrique, Tote y Marina), por animarme a seguir y aguantarme en los momentos delicados.



**No temas a las dificultades. Lo mejor surge de ellas.**

**Rita Levi-Montalcini (1909-2012)**

**Premio Nobel de Medicina (1986)**



**A mi familia, que siempre me acompaña.**



# INDICE





# Índice

Abreviaturas .....	21
Índice de tablas .....	23
Índice de figuras .....	25
Índice de gráficos .....	27
Resumen .....	31
Abstract .....	37
1. <b>Introducción</b> .....	43
a. Epidemiología .....	43
b. Fisiología de la unión neuromuscular .....	44
c. Patogénesis .....	51
d. Sintomatología .....	58
e. Curso clínico .....	62
f. Clasificación .....	63
g. Formas clínicas .....	65
h. Diagnóstico .....	70
i. Diagnóstico diferencial .....	78
j. Condiciones asociadas .....	79
k. Tratamiento .....	80
l. Impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente .....	102
m. Factores que pueden exacerbar la miastenia grave .....	103
2. <b>Justificación</b> .....	109
3. <b>Hipótesis</b> .....	113
4. <b>Objetivos</b> .....	117
a. Primarios .....	117
b. Secundarios .....	117

5.	Material y método .....	121
a.	Diseño del estudio.....	121
b.	Variables del estudio: recolección de datos y análisis estadístico ....	122
c.	Metodología .....	127
d.	Selección de pacientes y tamaño muestral .....	135
6.	Resultados .....	139
a.	Revisión bibliográfica de fármacos relacionados con agravamientos de síntomas. ....	139
b.	Actualización del listado de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas. ....	151
c.	Descripción de la cohorte de pacientes incluida en el estudio. ....	159
d.	Consumo de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas. ....	164
e.	Episodios de exacerbación y tasa anual de incidencia.....	171
f.	Causas de exacerbación. ....	173
g.	Caracterización de la cohorte según tipo de miastenia gravis. ....	174
h.	Caracterización de la cohorte según número de episodios de agravamiento. 177	
i.	Exploración de asociación entre distintas variables y el riesgo de agravamiento. ....	182
7.	Discusión.....	193
a.	Revisión bibliográfica y actualización del listado de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas. ....	193
b.	Características de la cohorte de pacientes incluida en el estudio.....	205
c.	Consumo de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas. ....	210
d.	Descripción de episodios de exacerbación y cálculo de la tasa de incidencia anualizada .....	211
e.	Causas de exacerbación.....	213

f.	Características de la cohorte según tipo de miastenia gravis y número de episodios de agravamiento. ....	214
g.	Exploración de asociación de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas y episodios graves de exacerbación.....	217
8.	Limitaciones .....	227
9.	Conclusiones .....	233
10.	Líneas futuras de investigación .....	237
11.	Anexos: .....	241
a.	Anexo I. Clasificación de estudio clínico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ....	241
b.	Anexo II. Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante.....	245
c.	Anexo III. Algoritmo de Naranjo (60). ....	247
d.	Anexo IV. Ejemplo de diagrama de recogida de datos (dos primeros años de seguimiento). ....	249
12.	Bibliografía .....	253
	Publicación derivada de la presente tesis doctoral. ....	271



## Abreviaturas

**Ach:** acetilcolina.

**CI:** confidence interval.

**CI FT:** contraindicado en ficha técnica.

**CIMA:** centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**FDA:** Food and Drug Administration.

**FT:** ficha técnica.

**g:** gramo.

**Hr:** Herzios.

**HR:** hazard ratio (cociente de riesgo).

**IC:** intervalo de confianza.

**RIC:** rango intercuartílico.

**Kg:** kilogramo.

**Mesh:** Medical Subject Headings.

**mg:** miligramo.

**MGFA:** Myasthenia Gravis Foundation of America.

**mL:** mililitro.

**mm<sup>3</sup>:** milímetro cúbico.

**MuSK:** receptor músculo específico de tirosin kinasa.

**mV:** milivoltio.

**ND:** no disponible.

**ng:** nanogramo.



## Índice de tablas

Tabla 1. Codificación de variables del estudio .....	1311
Tabla 2. Fármacos que pueden empeorar o desencadenar MG según revisiones hasta el año 2007. ....	141
Tabla 3. Revisión ficha técnica y casos posteriores al 2007 con nivel de causalidad.	145
Tabla 4. Fármacos con puntuación mayor de 5 (contraindicados). Grupo 1.....	151
Tabla 5. Fármacos con puntuación 4 (nivel alto de precaución). Grupo 2.....	152
Tabla 6. Fármacos con puntuación 3 (nivel medio de precaución). Grupo 3. ....	153
Tabla 7. Fármacos con puntuación 2 (nivel bajo de precaución). Grupo 4. Parte 1...	154
Tabla 8. Fármacos con puntuación 2 (nivel bajo de precaución). Grupo 4. Parte 2...	155
Tabla 9. Fármacos con puntuación 1 y 0 (no exentos de riesgos y sin evidencia). Grupos 5 y 6. Parte 1. ....	156
Tabla 10. Fármacos con puntuación 1 y 0 (no exentos de riesgos y sin evidencia). Grupos 5 y 6. Parte 2.....	157
Tabla 11. Fármacos con puntuación 1 y 0 (no exentos de riesgos y sin evidencia). Grupos 5 y 6. Parte 3.....	158
Tabla 12. Características de la cohorte de pacientes incluidos en el estudio.....	160
Tabla 13. Número de episodios de agravamiento (frecuencia) .....	171
Tabla 14. Número de episodios de agravamiento graves (frecuencia).....	172
Tabla 15. Coeficientes y hazard ratio con intervalos de confianza y significación estadística de los modelos univariados Andersen-Gill. ....	188
Tabla 16. Estudios epidemiológicos sobre MG .....	205



## Índice de figuras

Ilustración 1. Esquema de la placa neuromuscular .....	45
Ilustración 2. Esquema de la estructura del receptor de acetilcolina .....	49
Ilustración 3. Activación del receptor de Ach .....	50
Ilustración 4. Receptores en placa neuromuscular.....	54
Ilustración 5. Ptosis.....	60
Ilustración 6. Efecto de Tensilon test en ptosis (a) antes, b) después) .....	71
Ilustración 7. Algoritmo de tratamiento de MG .....	98
Ilustración 8. Diagrama de flujo de artículos incluidos en la revisión bibliográfica. ....	140
Ilustración 9. Diagrama de flujo de pacientes incluidos .....	159



## Índice de gráficos

Gráfico 1. Edad al diagnóstico según sexo .....	162
Gráfico 2. Edad al diagnóstico según forma clínica.....	162
Gráfico 3. Presencia de timoma o hiperplasia tímica en pacientes con o sin timectomía. .....	163
Gráfico 4. Distribución de prescripciones de FRA por grupo terapéutico.....	165
Gráfico 5. Número de pacientes con FRA de grupo 1 (contraindicados).....	167
Gráfico 6. Número de pacientes con prescripción de los 4 grupos de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas más frecuentes. ....	168
Gráfico 7. Número de pacientes con prescripción de FRA del grupo 2 por principio activo. .....	169
Gráfico 8. Número de pacientes con prescripción de FRA del grupo 3 por principio activo. .....	169
Gráfico 9. Número de pacientes con prescripción de FRA del grupo 4 por principio activo. .....	170
Gráfico 10. Número de pacientes con prescripción de FRA del grupo 5 y 6 por principio activo. ....	170
Gráfico 11. Sexo .....	174
Gráfico 12. Clase MGFA máxima alcanzada .....	175
Gráfico 13. Edad al diagnóstico .....	175
Gráfico 14. Tiempo de evolución.....	176
Gráfico 15. Timectomía.....	176
Gráfico 16. Fármacos relacionados con agravamiento de síntomas .....	177
Gráfico 17. Fármacos del grupo 1 (contraindicados).....	177
Gráfico 18. Sexo .....	178
Gráfico 19. Diagnóstico.....	179
Gráfico 20. Timectomía.....	179
Gráfico 21. Timoma o hiperplasia tímica. ....	180
Gráfico 22. Edad al diagnóstico .....	181

Gráfico 23. Tiempo de evolución.....	181
Gráfico 24. Curva Nelson-Aalen según prescripción de fármacos relacionado con agravamiento de síntomas.....	182
Gráfico 25. Curvas Nelson-Aalen según FRA contraindicado. ....	183
Gráfico 26. Curvas Nelson-Aalen según FRA contraindicado y/o del grupo de precaución 1, 2 ó 3.....	183
Gráfico 27. Curva Nelson-Aalen según sexo. ....	184
Gráfico 28. Curvas Nelson-Aalen según diagnóstico .....	184
Gráfico 29. Curvas Nelson-Aalen según timectomía.....	185
Gráfico 30. Curvas Nelson-Aalen según patología tímica .....	185
Gráfico 31. Curvas Nelson-Aalen según control sintomático previo al episodio de agravamiento.....	186
Gráfico 32. Curvas Nelson-Aalen según presencia de anticuerpos anti receptor de acetilcolina.....	186
Gráfico 33. Representación gráfica de los residuos Cox Snell para el modelo multivariado Andersen-Gill.....	190

# RESUMEN





## Resumen

### Introducción.

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune de baja prevalencia caracterizada por debilidad y fatigabilidad de los músculos esqueléticos debido a una disfunción de la placa neuromuscular.

Existen distintos factores que pueden producir exacerbaciones de la enfermedad entre ellos destacan infecciones, fármacos, ansiedad o estrés, etc. Numerosos fármacos han sido relacionados en la literatura con agravamiento de síntomas en pacientes con miastenia gravis pero hasta la fecha no existen estudios sobre la exposición a estos medicamentos en pacientes con miastenia gravis ni su posible influencia en el curso de la enfermedad. También se desconoce la tasa de incidencia de estos episodios de exacerbación.

### Objetivos.

#### Principales:

Describir el consumo de fármacos relacionados con exacerbaciones de miastenia grave y los episodios de agravamiento en una cohorte de pacientes con miastenia gravis seguidos en una consulta de Neurología hospitalaria.

#### Secundarios:

Revisar la evidencia bibliográfica sobre fármacos relacionados con agravamiento de síntomas de miastenia grave y actualizar el listado de los mismos.

Conocer las características clínicas de los pacientes incluidos.

Calcular la tasa anual de episodios de exacerbación.

Describir las causas de exacerbación.

Explorar la existencia de asociación entre el uso de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas y un mayor riesgo de exacerbaciones graves.

### **Material y métodos.**

Revisión bibliográfica en Medline y la web CIMA de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la actualización del listado de fármacos relacionados con exacerbación de síntomas de miastenia gravis.

Diseño de un estudio observacional longitudinal retrospectivo incluyendo a pacientes adultos con miastenia gravis seguidos en consulta de neurología del Hospital General Universitario de Alicante entre el 1 de agosto del 2012 y el 31 de agosto del 2019.

Calculamos frecuencia y medianas de las distintas variables recogidas para la caracterización de la cohorte, calculamos la tasa de incidencia anualizada de episodios de exacerbación y de episodios de exacerbación graves; y construimos un modelo de eventos repetidos para la exploración de la posible asociación de fármacos relacionados con agravamientos, entre otras variables, y la aparición de exacerbaciones graves en esta cohorte de pacientes.

### **Resultados.**

Incluimos 60 nuevos principios activos en el listado de fármacos relacionados con episodios de agravamiento de miastenia grave tras la revisión bibliográfica y se establecieron 6 grupos de precaución.

De 91 pacientes incluidos en el estudio el 94,51% estuvo expuesto al menos a un fármaco relacionado con exacerbaciones de miastenia gravis durante el periodo de estudio (7 años y un mes).

Cincuenta y un pacientes tuvieron al menos una prescripción de un medicamento contraindicado en miastenia gravis en ficha técnica (56,04%).

Contabilizamos 145 exacerbaciones en 50 pacientes. La tasa anual de incidencia fue de 0,35 exacerbaciones por paciente y año (IC 95% 0,30-0,41).

Cuarenta y ocho de estas exacerbaciones fueron graves (en 18 pacientes), tasa anual de incidencia de 0,12 (IC 95% 0,09 - 0,15).

Tras la construcción del modelo multivariante de eventos repetidos encontramos posible asociación entre diagnóstico de miastenia gravis generalizada y timectomía con un aumento del riesgo de exacerbaciones graves.

### **Conclusiones.**

La evidencia sobre fármacos relacionados con episodios de agravamiento de miastenia gravis es antigua, de baja calidad y en algunos casos contradictoria, es necesaria por tanto la comunicación de toda sospecha de agravamiento que pueda haber sido causado por un fármaco para mejorar la información disponible.

En nuestra cohorte encontramos amplia exposición a estos medicamentos pero no asociación con el riesgo de episodios de agravamiento graves.

Algo más de la mitad de pacientes tuvo al menos un episodio de agravamiento siendo la mayoría leves.

Son necesarios estudios con mayor tamaño muestral y mayor tiempo de seguimiento que corroboren estas conclusiones y puedan estudiar posibles correlaciones entre fármacos relacionados con agravamiento de miastenia gravis y el riesgo de exacerbaciones.



# ABSTRACT





## **Abstract**

### **Introduction.**

Myasthenia gravis is an autoimmune disorder with a low prevalence. Its main symptoms are skeletal muscle weakness and fatigability caused by the dysfunction of the neuromuscular endplate.

Several factors are associated with myasthenia gravis exacerbations such as infections, drugs, anxiety or stress. Numerous drugs have been related to exacerbation of myasthenia gravis.

So far there are no studies examining the extent of use of drugs related to exacerbation of myasthenia gravis or their influence in the course of the disease.

### **Objectives**

#### **Principal objectives.**

We sought to describe the extent of use of drugs related to exacerbations and the exacerbation events in a cohort of myasthenia gravis patients followed in the Neurology department.

#### **Secondary objectives.**

To review the evidence of drugs related to myasthenia gravis exacerbations and update the list of this kind of drugs.

To describe the clinical characteristics of patients included.

To assess the annual incidence rate of exacerbations.

To describe the causes of exacerbation events.

To explore possible association between drugs related to myasthenia gravis exacerbations and exacerbation risk.

### **Materials and methods.**

A literature review in Medline and CIMA database was performed in order to update the list of drugs related to myasthenia gravis exacerbations.

A retrospective longitudinal observational study including myasthenia gravis adult patients followed in the neurology department of the Hospital General Universitario of Alicante between august 1<sup>st</sup> 2012 and august 31<sup>st</sup> 2019 was performed.

Frequency and medians of several variables were assessed in order to characterized the patients included.

Annual incidence rate of exacerbation events and severe exacerbation events were calculated.

To explore possible associations between drugs related to exacerbations (and other variables) and exacerbation risk a recurrent event model was performed.

### **Results.**

Sixty new drugs were included in the updated list of drugs related to myasthenia gravis exacerbations and 6 precaution groups were performed.

We included 91 patients. 94.51% of patients had at least one prescription of a drug related to myasthenia gravis exacerbations during the study period (7 years and 1 month).

56,04% (51) of patients had at least one prescription of a drug contraindicated according to its drug label.

145 exacerbation episodes were reported in 50 patients. The annual incidence rate of exacerbation episodes was 0.35 (CI95% (0.30-0.41)).

48 exacerbations were severe (in 18 patients). The annual incidence rate of severe exacerbation episodes was 0.12 (CI95% (0.09-0.15)).

Generalized myasthenia gravis and thymectomy were associated with a higher risk of severe exacerbation events in the recurrent event model.

### **Conclusion.**

The evidence of drug related to myasthenia gravis exacerbations is old, with low quality and sometimes contradictory. It is necessary to report every suspicion of myasthenia exacerbation caused by drugs in order to improve the available information.

Our patients were extensive and widespread exposed to this kind of drugs during the follow-up period but we did not find an association with severe exacerbations events.

Just over half of the patients had at least one exacerbation during the study period, most of them were mild.

Further studies with larger sample sizes and longer follow-up time are necessary to corroborate these conclusions and to study possible correlations between the use of drugs related to myasthenia gravis exacerbations and the risk of exacerbations.



# INTRODUCCIÓN





# 1. Introducción

## a. *Epidemiología*

La Miastenia gravis o miastenia grave fue descrita por primera vez en 1672 por el médico inglés Thomas Willis. Es una enfermedad autoinmune considerada de baja prevalencia que se caracteriza por debilidad y fatiga de los músculos esqueléticos debido a una disfunción de la placa neuromuscular (1).

La enfermedad presenta una curva de incidencia bimodal. Entre los 20 y los 40 años hay un primer pico de frecuencia de la enfermedad con predominio en mujeres, y un segundo pico de incidencia por encima de los 60 años, con una mayor frecuencia de la enfermedad en hombres. Ambas formas tienen características clínicas diferentes(1,2).

En los últimos años se ha observado que el grupo más numeroso de pacientes con miastenia grave lo constituyen aquellos con una edad de inicio más avanzada, con predominancia de formas oculares y con una menor proporción de mujeres (3–5).

Aunque tradicionalmente ha sido clasificada como una enfermedad rara, en los últimos años diversos autores han demostrado una mayor incidencia y prevalencia de la enfermedad. En una revisión reciente de la frecuencia de la enfermedad a nivel mundial en la que fueron revisados 55 estudios realizados entre 1950 y 2007, los investigadores encontraron valores de incidencia dispares (3). Utilizando los datos de estos estudios calcularon una incidencia media de 5,3 casos por millón de habitantes y año (IC95%: 4,4 – 6,1), rango de 1,7 a 21,3; y una prevalencia estimada de 77,7 casos por millón de habitantes (IC95%: 64,0 – 94,3), rango de 15 a 179 (3). Los autores de esta revisión concluyeron que las cifras de prevalencia aumentaron con el año de realización del estudio y la calidad del mismo. También destacaron que las cifras varían además de por factores metodológicos, por características genéticas y geográficas (3).

En otro estudio reciente llevado a cabo en Italia, la prevalencia calculada fue de 240 casos por millón de habitantes (6).

En España no existen muchos datos epidemiológicos de miastenia gravis. Un estudio prospectivo de 10 años (1991-2000) en la comarca de Osona (Barcelona), estableció una tasa de incidencia anual de 21,27 casos por millón de habitantes (IC 95%: 13,89-31,16), muy superior a otros descritos en la literatura (4). Otro estudio llevado a cabo en la comarca de la Marina Baixa (Alicante), calculó una prevalencia de 186,6 casos por millón de habitantes (5).

Con estos datos, se pone de manifiesto la prevalencia muy superior a la tradicionalmente comunicada.

### ***b. Fisiología de la unión neuromuscular***

#### Estructura de la placa neuromuscular

Para poder comprender la fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento de la miastenia gravis es importante recordar la estructura y función de la placa neuromuscular, que se encuentra afectada en esta enfermedad.

La unión neuromuscular o placa motora terminal es una sinapsis química entre axones de motoneuronas y fibras musculares esqueléticas (7). Las fibras motoras esqueléticas están inervadas por grandes neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal. Cada célula del asta anterior da origen a una gran fibra nerviosa motora mielinizada o axón (7). La porción distal de cada fibra motora se divide en el vientre muscular en numerosas fibras más finas y cerca de la unión neuromuscular pierde su vaina de mielina. En el músculo esquelético maduro de los mamíferos cada fibra nerviosa motora distal inerva una fibra muscular aislada con una terminación nerviosa (placa motora). Sin embargo, algunos músculos (extraoculares, tensor timpánico, estapedio, algunos músculos laríngeos y algunos músculos linguales) también contienen fibras con múltiples contactos sinápticos con uniones musculares (sinapsis en racimo) (7).

A pesar de las posibles diferencias estructurales de la placa neuromuscular en función del músculo o entre las distintas fibras de un mismo músculo, todas las uniones

neuromusculares se componen de zona presináptica, espacio sináptico y zona postsináptica, tal y como podemos observar en la figura 1.

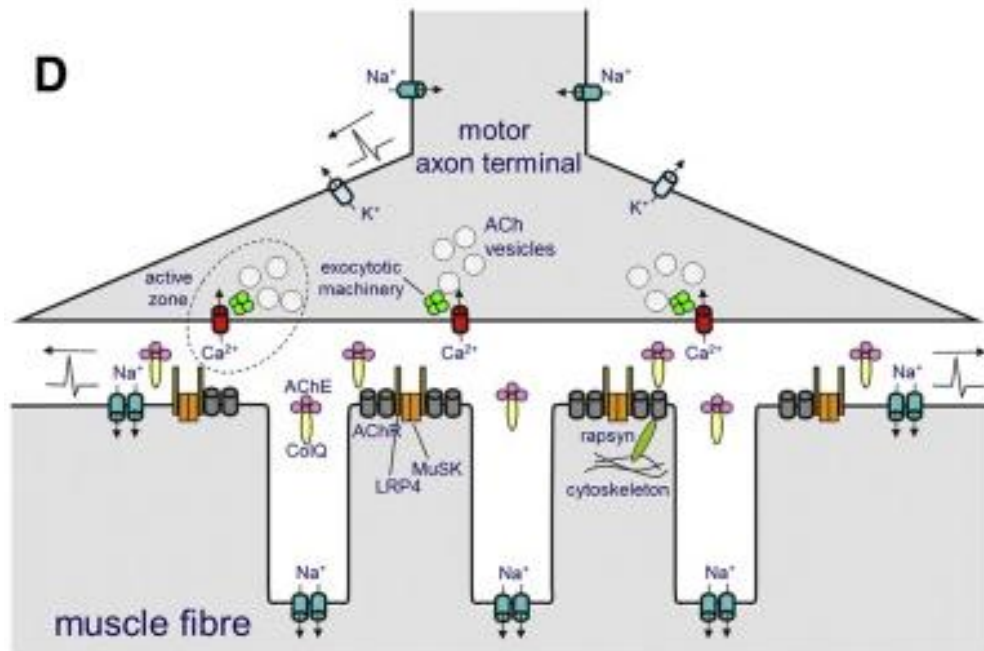


Figura 1. Esquema de la placa neuromuscular (8).

### Zona presináptica.

Formada por el axón terminal, que se encuentra sobre fosas sinápticas de la superficie de las células musculares. La membrana plasmática de la célula muscular aumenta su superficie formando numerosos pliegues sinápticos que tapizan dichas fosas (9,10). El terminal axónico de la célula muscular está separado por el espacio sináptico de la célula muscular y contiene numerosas vesículas sinápticas con acetilcolina (ACh), el neurotransmisor implicado en esta sinapsis en vertebrados (10). La acetilcolina es sintetizada en el citoplasma de la terminación nerviosa a partir de acetato y colina con la ayuda de la enzima colina acetiltransferasa. La mayoría de este neurotransmisor es almacenado en las vesículas sinápticas (9). Las vesículas que contienen acetilcolina están agrupadas cerca de los lugares de liberación (zonas activas) en la terminación nerviosa, donde las vesículas se fusionarán con la membrana terminal presináptica. Las zonas de liberación están localizadas sobre las hendiduras, entre la zona superior de

los pliegues secundarios sinápticos de la membrana muscular postsináptica (7). La cantidad de acetilcolina que contiene una vesícula corresponde a un cuanto de acetilcolina (10). En estas zonas activas también se encuentran canales de calcio dependientes de voltaje, que tienen un papel fundamental en la transmisión neuromuscular (7).

### Zona postsináptica.

Delimitada por la membrana basal. La acetilcolinesterasa, enzima que escinde la acetilcolina en acetato y colina, está distribuida por la superficie externa de la membrana postsináptica (10). En esta membrana también se encuentran los receptores de acetilcolina. Las moléculas receptoras de acetilcolina son proteínas integrales de la membrana plasmática de la célula muscular postsináptica, y están concentradas en la proximidad de la embocadura de los pliegues sinápticos (10). La expresión de estos receptores es específica de la placa neuromuscular, con la excepción de las células mioides del timo (11,12).

### Funcionamiento

Existen dos tipos de liberación de neurotransmisor: liberación espontánea y liberación evocada.

En reposo, mediante la liberación espontánea se producen espontáneamente pequeñas despolarizaciones de la célula muscular por la interacción de un cuanto de acetilcolina con el receptor postsináptico. Estas pequeñas despolarizaciones espontáneas se denominan potenciales miniatura de placa motora y son aleatorios y con frecuencia variable. Los potenciales miniatura de placa motora despolarizan la membrana postsináptica sin llegar a desencadenar un potencial de acción en la membrana plasmática muscular adyacente (9,10).

Una segunda forma de liberación de neurotransmisor es la liberación evocada. Esta liberación de neurotransmisor es producida por un potencial de acción nervioso que

despolariza la membrana axonal de la terminación nerviosa, produciendo un aumento de la conductancia al calcio voltaje dependiente e iniciando la liberación simultánea de muchos cuantos individuales de acetilcolina. Esta liberación simultánea resulta en despolarizaciones transitorias de la membrana postsináptica denominadas potencial de placa motora. Si el potencial de placa motora es de suficiente magnitud, excedería el umbral del potencial de acción y generaría un potencial de acción que se propagaría a lo largo de la membrana muscular (9).

El evento principal presináptico de la transmisión neuromuscular consiste en la propagación de un potencial de acción nervioso a lo largo del axón motor mediante conducción saltatoria hasta el terminal axónico presináptico. Este potencial de acción es capaz de despolarizar la membrana axonal de la terminación nerviosa produciendo un aumento en la conductancia del catión calcio voltaje dependiente. El aumento de la concentración de cationes calcio en el interior de la terminación nerviosa hace que las vesículas sinápticas se fusionen con la membrana plasmática y vacíen su contenido (acetilcolina) al espacio sináptico por exocitosis. La acetilcolina difunde a través del espacio sináptico y se combina estereoespecíficamente con las proteínas receptoras de acetilcolina que se encuentran en la superficie externa de la membrana plasmática de la placa motora muscular. Esta unión produce un cambio conformacional en el complejo acetilcolina-receptor aumentando transitoriamente la permeabilidad de la membrana postsináptica los cationes sodio y potasio y produciendo la apertura de unos 1500 canales iónicos en 1 milisegundo. Estos cambios provocan la despolarización local de la zona terminal en la que se produce un potencial de acción y la contracción muscular. Esta despolarización es transitoria (potencial de placa motora). La despolarización postsináptica termina con la difusión pasiva de acetilcolina fuera del espacio sináptico y su hidrólisis enzimática a colina y acetato por la acetilcolinesterasa, presente a altas concentraciones en la membrana postsináptica (7,9,10).

La membrana plasmática postsináptica de la unión neuromuscular no es eléctricamente excitable y no genera potenciales de acción. Después de ser despolarizada, las zonas adyacentes de la membrana de la célula muscular son despolarizadas por conducción electrotónica. Cuando esas zonas alcanzan un valor umbral, se generan potenciales de acción. Los potenciales de acción se propagan a lo largo de la célula muscular a gran velocidad e inician la cadena de acontecimientos que conducirán a la contracción muscular (10).

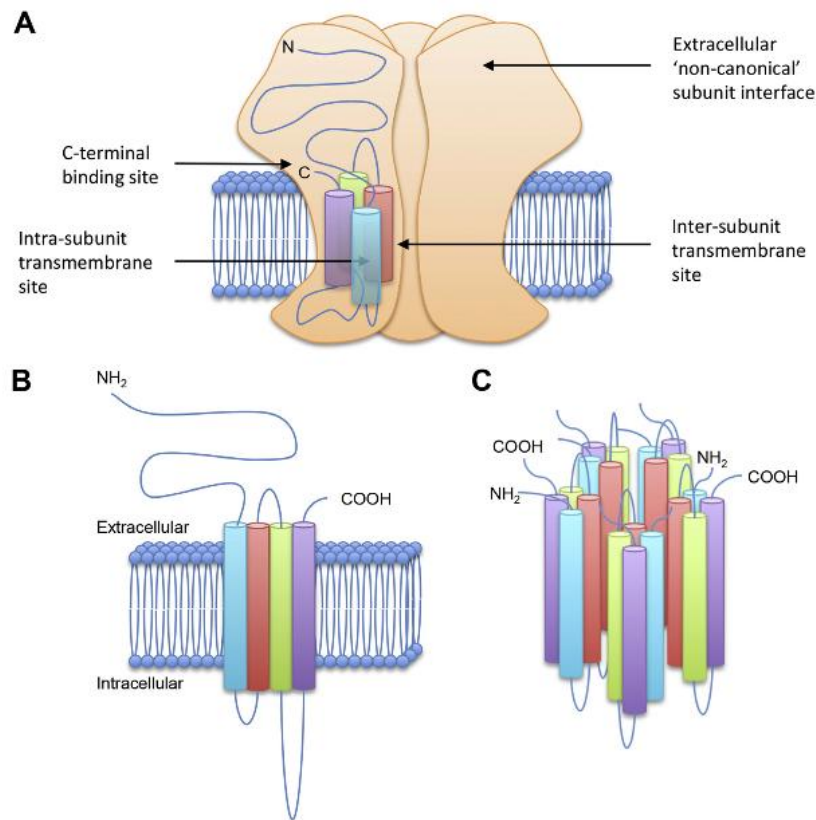
### Importancia del ion calcio.

La aproximación de vesículas sinápticas a la membrana de la terminación nerviosa presináptica está bloqueada por fuerzas electrostáticas debido a la polaridad similar de las cargas de superficie en la terminación nerviosa y las membranas de las vesículas. Sin embargo, los iones calcio pueden unirse a la superficie de la membrana neutralizando las cargas negativas y eliminando el impedimento electrostático a la fusión de membranas. Estos cationes calcio podrían también abrir canales catiónicos activados por calcio, y la entrada de cationes podría reducir las cargas negativas superficiales en las membranas de la vesícula sináptica y la terminación nerviosa. Los iones calcio son también los responsables de desencadenar los cambios conformacionales de moléculas de gran tamaño que permiten que las vesículas sinápticas se separen del citoesqueleto y desencadenen activamente la fusión de membranas. La entrada de calcio también desencadenaría la fosforilación de proteínas incluyendo la sinaptotagmina, sinexina y otras proteínas miembros de la familia SNARE (7).

En la miastenia gravis adquirida la membrana muscular postsináptica está deformada, habiendo perdido su plegamiento normal. La concentración de receptores de acetilcolina en la membrana muscular es menor y los anticuerpos están unidos a esta membrana. La acetilcolina es liberada de forma normal, pero su efecto en la membrana postsináptica está disminuido por estos cambios. La membrana postsináptica es menos sensible a la acetilcolina y por lo tanto existe menor probabilidad de que un impulso nervioso dé lugar a un potencial de acción muscular (9).

## Receptor de acetilcolina

En la figura 2 se muestra de forma esquemática la estructura del receptor de acetilcolina.



**Figura 2. Esquema de la estructura del receptor de acetilcolina (13)**

A y B) Topología transmembrana de una subunidad del receptor con la cadena polipeptídica (línea azul) y las cuatro hélices transmembrana (cilindros).

C) Dominio transmembrana formado por 20 hélices transmembrana (en cinco grupos de cuatro subunidades ensambladas). El canal iónico central está rodeado por la segunda hélice transmembrana de cada grupo de cinco subunidades (13).

El canal central del receptor de acetilcolina es permeable a cationes sodio, potasio y calcio en su conformación activa. Este receptor puede adoptar diferentes estados conformacionales que son desencadenados mediante la unión de agonistas, antagonistas o moduladores alostéricos al receptor (ver figura 3) (14). Estos estados conformacionales determinan tres estados funcionales del receptor, abierto, cerrado y desensibilizado. Sólo el estado abierto permite el flujo de iones a su través (14).

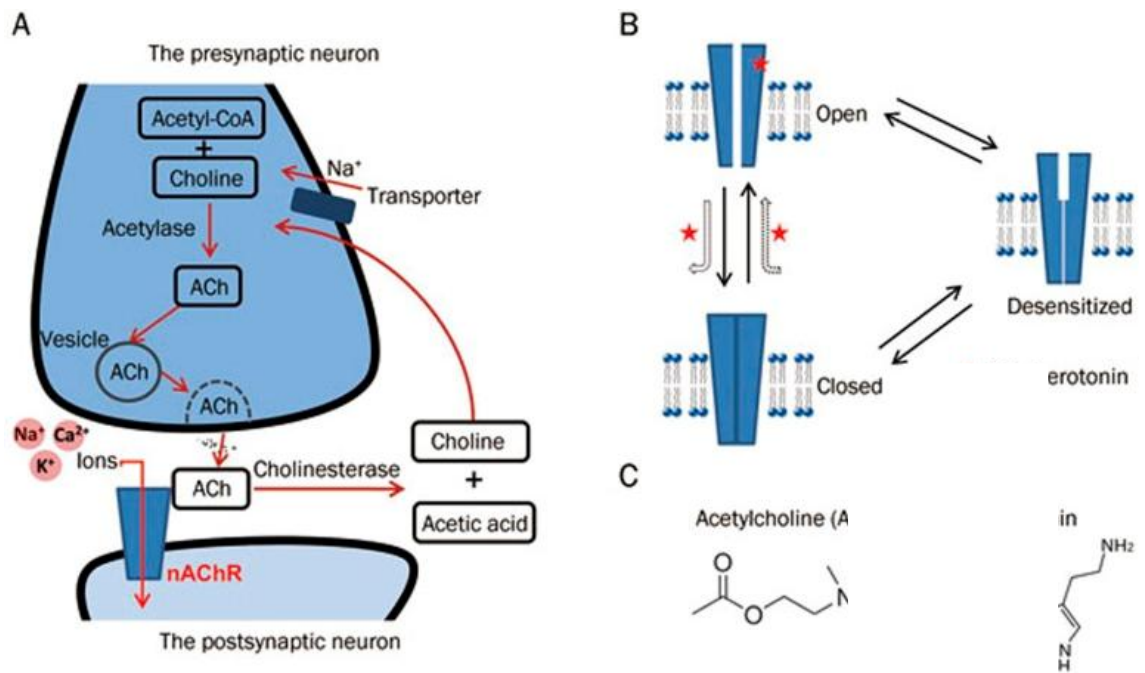


Figura 3. Activación del receptor de acetilcolina (14).

### Factor de seguridad (FS)

Podría definirse como  $FS = (EPP)/E_{ap-Em}$ , donde EPP es la amplitud del potencial de placa motora, Em es el potencial de membrana y Eap es el potencial umbral para el inicio del potencial de acción (7). Se refiere a la capacidad de la transmisión neuromuscular para ser fiable y efectiva bajo distintas condiciones fisiológicas y ante el estrés (15).

Existen varios factores que contribuyen al aumento del factor de seguridad de la transmisión neuromuscular como el aumento de la densidad de canales de sodio en la placa motora, el exceso de neurotransmisor liberado o el exceso de receptores de acetilcolina en la zona postsináptica (7,15). En los humanos otra estrategia para asegurar la fiabilidad de la transmisión neuromuscular recae en la especialización postsináptica que mejora la respuesta al transmisor. Además, los componentes pre y postsinápticos cambian durante el desarrollo y pueden mostrar cierta plasticidad como respuesta al daño o enfermedades. Por tanto, las enfermedades de la transmisión neuromuscular adquiridas y congénitas pueden reducir significativamente o incluso

aumentar transitoriamente el factor de seguridad, dando lugar a un mal funcionamiento de la placa motora (15).

### ***c. Patogénesis***

En la mayoría de los pacientes la enfermedad está causada por anticuerpos contra el receptor muscular de acetilcolina en la unión neuromuscular. La pérdida de dicho receptor da lugar a defectos en la transmisión neuromuscular que provocan fatiga y debilidad muscular (1). La causa suele ser desconocida en la mayoría de los pacientes. La carga genética parece ser un factor predisponente para el desarrollo de la enfermedad, pero no se puede descartar la contribución de factores medioambientales aún no identificados (1).

El hallazgo más común es la presencia de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina en plasma, que se encuentran presentes en el 85-90% de los pacientes con la enfermedad (2,12). Estos anticuerpos tienen un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad ya que fijan complemento y reducen el número de receptores de acetilcolina a lo largo del tiempo, dando lugar a daños en la placa neuromuscular y al fallo de la transmisión neuromuscular (11,12). Estos auto anticuerpos se cree que se originan en centros germinales hiperplásicos en el timo, donde las células mioideas que expresan receptores de acetilcolina están agrupadas (11).

Existen varias observaciones que indican que los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina son directamente responsables de los síntomas clínicos. Por ejemplo, la unión de dichos anticuerpos de forma temprana en el curso de la enfermedad disminuye el número de receptores de acetilcolina activos disponibles. De forma más tardía en la evolución, estos receptores quedan destruidos por la activación de la vía del complemento (11).

A pesar de esto, la relación entre los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina y la miastenia gravis no es absoluta. La concentración en plasma de estos anticuerpos no se correlaciona bien con la gravedad de la enfermedad, aunque en determinados pacientes el cambio en el título de anticuerpos puede ser usado para monitorizar la terapia. Además, un 10-20% de los pacientes con la enfermedad no tiene valores detectables de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (2,11,12). En este grupo de

pacientes se cree que la ausencia de estos anticuerpos es debida a la producción de pequeñas cantidades de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina de alta afinidad que desaparecen rápidamente de la sangre por su unión de alta afinidad a la placa neuromuscular, o por la existencia de otros anticuerpos dirigidos a antígenos musculares distintos a los receptores de acetilcolina. Los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina de alta afinidad no se detectan por los medios habituales de análisis (12).

Un 40-70% de estos pacientes seronegativos tienen anticuerpos dirigidos contra el receptor músculo específico de tirosin kinasa (MuSK), que juega también un importante papel en la patogénesis de la miastenia gravis (2,11,12).

#### [Anticuerpos antirreceptor de acetilcolina.](#)

Existe heterogeneidad en los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina detectados entre distintos pacientes e incluso dentro del mismo paciente. Esto es debido en parte a la heterogeneidad del receptor. El receptor de acetilcolina del músculo esquelético consiste en 5 subunidades diferentes que se asocian para formar un canal iónico transmembrana. La variación individual puede ocurrir entre pacientes y entre músculos en el mismo paciente. Además, los anticuerpos para el mismo receptor en un paciente con miastenia gravis pueden variar en su cadena ligera y en la subclase. Esta heterogeneidad tiene implicaciones importantes para el tratamiento, ya que implica que los linfocitos B productores de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina son también heterogéneos.

A pesar de que cada paciente tiene una mezcla de anticuerpos inmunológicamente diferentes a los observados en otros individuos, existe una pequeña similitud entre pacientes respecto a los subtipos de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (11).

#### [Anticuerpos antiMuSK](#)

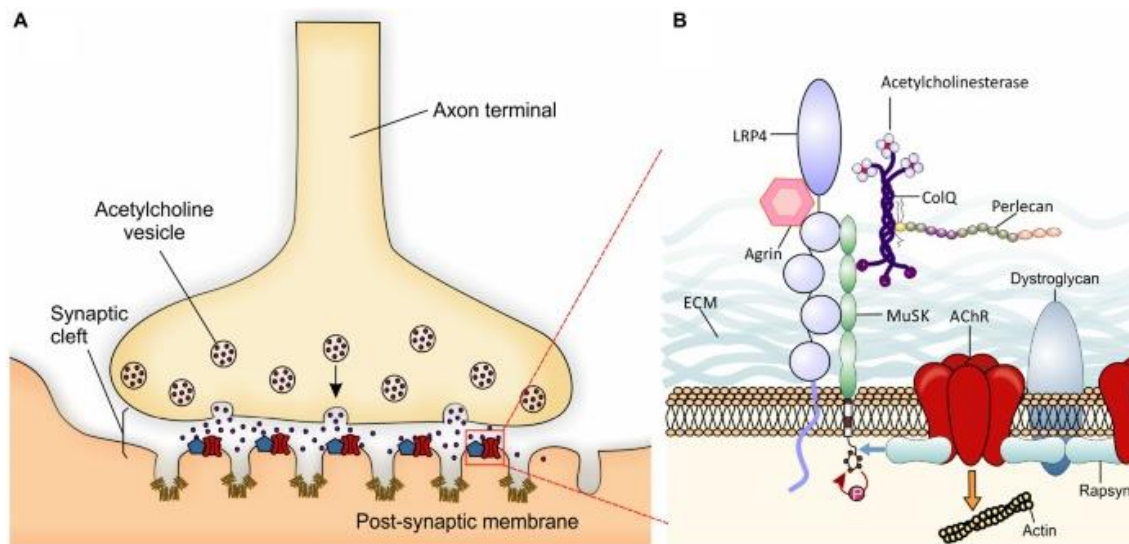
Algunos pacientes con miastenia grave que son seronegativos para los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina tienen anticuerpos dirigidos frente a otra diana localizada en la superficie de la membrana mucosa, el receptor tirosin kinasa músculo específico

(MuSK). Estos anticuerpos aparecen en el 40 al 70% de los pacientes caucásicos que son seronegativos para anticuerpos antirreceptor de acetilcolina con miastenia gravis, y en un estudio realizado en Japón también aparecieron en un porcentaje similar (11).

La miastenia gravis mediada por anticuerpos antiMuSK podría tener una causa diferente y un mecanismo patológico distinto a la miastenia gravis positiva para anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. Un dato significativo es la ausencia de asociación a timoma, tumoración que se detecta en un 10-15% de los pacientes con miastenia grave con anticuerpos antirreceptor de acetilcolina positivos (12,16).

En contraste con la miastenia gravis positiva para anticuerpos antirreceptor de acetilcolina, en la que predomina la fijación del complemento a las subclases de inmunoglobulinas IgG1 e IgG3, los anticuerpos antiMuSK son principalmente IgG4, un subtipo de inmunoglobulina G que no fija complemento. Sin embargo existe evidencia de que la subclase IgG1 también está presente a baja concentración en este tipo de pacientes y esta subclase de inmunoglobulinas son capaces de activar al complemento cuando se unen a MuSK (11).

La proteína MuSK es un componente transmembrana de la unión postsináptica neuromuscular. Durante la formación de la placa neuromuscular, el complejo MuSK media la agrupación de los receptores de acetilcolina inducido por el proteoglicano agrina, que se une a la lipoproteína relacionada con la proteína 4, dando lugar a la activación de MuSK mediante fosforilación. La proteína MuSK activada interacciona con la proteína adaptadora citoplasmática Dok7 e inicia un sistema de señalización celular que recluta proteínas de unión al receptor de acetilcolina como la rapsina y promueve la agrupación de los receptores de acetilcolina. Además, la cola Q de colágeno de la acetilcolinesterasa se une a la laminina (perlecano) y a MuSK, y de esta manera, se ancla la acetilcolinesterasa a la placa neuromuscular (11).



**Figura 4. Receptores en placa neuromuscular(17)**

Como se muestra en la figura 4, MuSK se expresa también en la unión neuromuscular madura y es muy importante para su mantenimiento. Así, es biológicamente plausible que los anticuerpos frente a MuSK puedan producir miastenia gravis. Sin embargo, el rol de los anticuerpos antiMuSK en la patogénesis de la enfermedad aún no se comprende completamente. Distintos estudios *in vitro* han demostrado que los anticuerpos contra el dominio extracelular de MuSK inhiben fuertemente la función de MuSK y que la inmunización activa con varios dominios extracelulares purificados de MuSK está asociada con el desarrollo de anticuerpos frente a MuSK, debilidad miasténica, evidencia electromiográfica de alteración de la unión postsináptica neuromuscular, reducción de la agrupación de receptores de acetilcolina y otras alteraciones morfológicas de la placa neuromuscular (11).

#### Miastenia grave doble seronegativa.

Se denomina así a la miastenia gravis sin presencia de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina ni antiMuSK. Es una enfermedad autoinmune con la mayoría de las características de la miastenia grave seropositiva, por ejemplo, los hallazgos electrofisiológicos son idénticos. Una parte de los pacientes con miastenia gravis doble seronegativa poseen anticuerpos frente a lipoproteína relacionada con la proteína 4, el receptor de unión a la agrina del complejo MuSK. En dos grandes estudios los anticuerpos anti lipoproteína relacionada con la proteína 4 fueron detectados en un 2 y un 9% de los pacientes doble seronegativos. Estos anticuerpos son principalmente de

la subclase IgG1 capaces de activar el complemento, además inhiben la unión de la esta lipoproteína con la agrina neural e impiden la agregación del receptor de acetilcolina inducida por agrina in vitro. Por tanto, es plausible que los anticuerpos anti lipoproteína relacionada con la proteína 4 sean patogénicos en algunos casos de miastenia grave doble seronegativa. Sin embargo, son necesarios más estudios que confirmen esta hipótesis (11).

En el resto de casos doble seronegativos los hallazgos serológicos pueden explicarse con dos teorías:

Los ensayos estándar para anticuerpos frente al receptor de acetilcolina puedan fallar al detectar los anticuerpos de determinados pacientes con miastenia gravis debido a una sensibilidad subóptima de la técnica utilizada. Cuando el test es un ensayo de inmunofluorescencia célula específico hasta la mitad de los pacientes doblemente seronegativos con ensayos estándar tiene anticuerpos antirreceptor de acetilcolina agrupados (anticuerpos de baja afinidad). Estos anticuerpos agrupados se unen a altas densidades de receptor de acetilcolina, como los encontrados en la placa neuromuscular, pueden activar el complemento y transferir pasivamente la enfermedad a ratones. Sin embargo, los ensayos para anticuerpos agrupados no están disponibles en todos los laboratorios y el rol de estos anticuerpos en la patogénesis de la enfermedad requiere más estudios (11).

Otros estudios han identificado anticuerpos contra otras proteínas musculares intracelulares incluyendo el receptor de rianodina, titina, miosina, alfa actina, rapsina y gravina, tanto en miastenia seropositiva como seronegativa. Sin embargo, sigue sin poder explicarse cómo los anticuerpos contra estas proteínas pueden producir sus efectos en células musculares intactas (11).

#### [El timo y el origen de la autoinmunidad en la miastenia gravis.](#)

El timo juega un importante papel aún no bien establecido en la patogénesis de la enfermedad. Una parte de los pacientes con miastenia gravis positiva para anticuerpos antirreceptor de acetilcolina tienen anomalías tímicas: hiperplasia en un 60-70% y timoma en 10-12%. Los timomas son un grupo heterogéneo de tumores que afectan al

timo y que frecuentemente están asociados con enfermedades y síndromes autoinmunes. Además, en algunos pacientes la enfermedad mejora o desaparece tras una timectomía. Por consiguiente, el timo ha sido evaluado como una posible fuente de antígenos que pueden conducir al desarrollo de esta enfermedad autoinmune (2,11,12).

En el timo proliferan, se diferencian y adquieren inmunocompetencia los linfocitos. Además, contiene un pequeño número de células mioideas que presentan estriaciones y receptores de acetilcolina en su superficie, y son las únicas células que expresan receptor de acetilcolina intacto fuera del músculo. También contiene células que expresan el complejo principal de histocompatibilidad clase II. De estas células las del retículo tienen una localización ideal para procesar y presentar epítomos derivados del receptor de acetilcolina expresados por las células mioideas. La presentación antigénica de las células tímicas a través de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad tipo II podría ser anormal en pacientes con miastenia (11,12).

Si la respuesta de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina comienza en el timo, las células T CD4+ productoras de anticuerpos serían sensibilizadas primero con epítomos de los receptores de acetilcolina que son expresados en el timo. Estas células T autoinmunizadas podrían atacar a los receptores de acetilcolina de las células mioideas y crear centros germinales infiltrantes en el timo hiperplásico. La autoinmunización se completaría con la diversificación de anticuerpos en los centros germinales capaces de reconocer receptores de acetilcolina musculares intactos (11,12).

Además de los anticuerpos frente al receptor de acetilcolina algunos individuos con timoma presentan auto anticuerpos dirigidos contra proteínas musculares como la titina o el receptor de rianodina, entre otras proteínas musculares. Pacientes que desarrollan tardíamente la enfermedad sin timoma también suelen presentar estos anticuerpos frente a titina o al receptor de rianodina. Algunos autores sugieren que estos dos tipos de anticuerpos podrían estar relacionados con un peor pronóstico de la enfermedad (11). El 10-15% de los pacientes con miastenia gravis tienen un timoma y frecuentemente presentan anticuerpos frente a antígenos de músculo estriado como titina o el receptor de rianodina. Estos anticuerpos son más comunes en timoma y miastenia gravis severa y son considerados marcadores útiles (18).

La causa o causas de la pérdida de tolerancia en esta enfermedad autoinmune se desconocen en la actualidad. Las células T CD4+ potencialmente reactivas sobreviven

al proceso de selección clonal durante el desarrollo del sistema inmune. Estas células autorreactivas incluyen linfocitos T CD4+ específicos para auto-antígenos como el receptor de acetilcolina muscular y pueden desencadenar importantes respuestas autoinmunes. Algunos estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que las infecciones pueden facilitar la inducción y las recaídas de enfermedades autoinmunes. Las infecciones microbianas podrían desencadenar una respuesta inmune al activar linfocitos T CD4+ autorreactivos. Este mecanismo puede aplicarse a la miastenia grave, ya que los linfocitos T CD4+ juegan un papel crucial en la síntesis de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina patogénicos. También hay evidencias de que virus como el Epstein-Barr podrían estar relacionados con la patogenia de la enfermedad. También se ha relacionado frecuentemente la miastenia gravis con la presencia concomitante de otras enfermedades inmunes como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Graves, tiroiditis e historia familiar de otras enfermedades autoinmunes (11,12).

Otros hallazgos sugieren que los factores genéticos pueden también contribuir a la patogénesis de la MG. Por ejemplo, ciertos tipos de antígenos leucocitarios humanos o HLA han sido asociados con la miastenia, incluyendo HLA-B8, DRw3 y DQw2. También se ha observado que la miastenia gravis con anticuerpos antiMuSK positivos está asociada con haplotipos DR14 y DQ5. Sin embargo, los factores que inician y mantienen la respuesta inmune en la miastenia grave son desconocidos(11).

Sea cual sea el mecanismo que desencadena la respuesta de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina, el timo es un buen candidato como tejido inicial en la generación de la respuesta inmune. Los beneficios debidos a la timectomía en pacientes con miastenia grave sugieren que el timo tiene un papel principal en el mantenimiento de la respuesta antirreceptor que causa los síntomas de la enfermedad. Los efectos terapéuticos de la timectomía pueden ser explicados por la eliminación de una fuente de estimulación antigénica. La mejoría de los síntomas habitualmente aparece varios meses tras la cirugía, de forma consistente con la larga vida de las células T-helper antígeno específica activadas. Estas células deben morir para que los efectos de la timectomía se hagan evidentes (12).

En el 60% de los pacientes con miastenia gravis aparece un timo hipertrófico, típicamente en mujeres jóvenes, mientras que en la mayoría de pacientes que debutan después de los 50 años el timo suele ser normal o atrófico (18).

#### **d. Sintomatología**

La característica fundamental de la miastenia grave es la debilidad fluctuante de los músculos esqueléticos, a menudo con fatiga franca del músculo.

La fatiga se manifiesta como una disminución de la fuerza contráctil del músculo, no como una sensación de cansancio. Los pacientes típicamente tienen debilidad y fatiga fluctuantes en grupos musculares específicos.

La debilidad puede variar durante el día, pero generalmente empeora al final del día o tras el ejercicio, especialmente tras el uso prolongado de los músculos afectados.

Los síntomas oculares típicamente empeoran con la lectura, mientras se ve la televisión, al conducir o especialmente con luz solar intensa.

La debilidad de los músculos mandibulares empeora frecuentemente durante la masticación prolongada, especialmente con alimentos duros, fibrosos o correosos (9,19).

Los primeros síntomas en aparecer pueden estar ausentes al despertarse; según progresa la enfermedad con frecuencia los periodos libres de síntomas desaparecen y los síntomas se hacen continuos oscilando en intensidad de moderada a grave. Cuando aparece, la fluctuación de los síntomas es una característica clínica importante que puede diferenciar entre miastenia gravis y otras enfermedades que sólo presentan debilidad como la miopatía y la enfermedad de la motoneurona (9,19).

Aunque la miastenia puede producir debilidad en cualquier grupo muscular esquelético, hay ciertas presentaciones que son bastante características de la misma:

- Más del 50% de los pacientes (75% según algunos autores) presentan síntomas oculares como ptosis y/o diplopía. Entre los pacientes con manifestaciones oculares, alrededor de la mitad desarrollarán la enfermedad generalizada en el transcurso de 2 años. Muchos pacientes que no tienen manifestaciones oculares desarrollan ptosis o diplopía en algún momento del curso de la enfermedad (9,19).
- Alrededor del 15% de los pacientes presentan síntomas bulbares. Estos síntomas incluyen disartria, disfagia y masticación fatigable.
- Menos del 5% de los pacientes tienen sólo debilidad proximal de piernas.
- Presentaciones menos frecuentes incluyen debilidad de cuello aislada, debilidad aislada de músculos respiratorios y debilidad distal de piernas (19).

### Sintomatología en función del grupo muscular afectado

#### Músculos oculares.

La debilidad de los músculos de los párpados puede dar lugar a ptosis con un grado de debilidad que puede variar bastante a lo largo del día. La ptosis se define como la caída del párpado superior, tal y como podemos ver en la figura 5. Puede cambiar de un ojo a otro a lo largo del tiempo. La ptosis puede tener un comienzo bilateral y mejorar en uno de los ojos resultando en ptosis unilateral, pero también puede empezar unilateralmente y convertirse en bilateral. A veces, puede ser tan grave que impide la visión, y excepcionalmente se presenta como unilateral de lateralidad constante, hecho que suele retrasar el diagnóstico por ser atípica (19).



Figura 5. Ptosis

A menudo los músculos extraoculares están también involucrados. Esto produce diplopía binocular, horizontal o vertical, que desaparece cuando el paciente cierra o tapa uno de los ojos. Al inicio puede ser experimentado como periodos intermitentes de visión borrosa antes de que la diplopía se haga evidente (19).

En el examen clínico, los movimientos oculares frecuentemente son débiles en un patrón que no se ajusta a la anatomía de un nervio o músculo. Además pueden ser débiles con un patrón que simula otros trastornos como la neuropatía oculomotora aislada, la oftalmoplegia internuclear o la paresia de mirada vertical. Las pupilas nunca están afectadas en la miastenia, ayudando al diagnóstico diferencial. La ptosis puede aumentar al mantener la mirada hacia arriba o manteniendo levantado el párpado opuesto con el dedo del examinador (signo de la cortina), hecho que bloquea la compensación por los músculos frontales. (19).

#### Músculos bulbares.

Los músculos que cierran la mandíbula están frecuentemente afectados y producen debilidad tras masticación prolongada (masticación fatigable). Frecuentemente estos síntomas aparecen en la mitad de la comida, especialmente cuando el paciente tiene que masticar alimentos duros. Cuando la debilidad mandibular aparece en reposo, los pacientes a menudo tienen que utilizar los dedos para mantener la boca cerrada. La debilidad de los músculos orofaríngeos produce disartria y disfagia orofaríngea. El habla suena nasal cuando existe debilidad en los músculos palatinos, o puede producirse hipofonía (baja intensidad de sonidos). Estos síntomas a menudo empeoran con el habla

prolongada. La disfagia puede ser prominente, llegando a que el paciente no pueda tragar medicaciones o consumir adecuadamente comida o líquidos(19).

Al tratarse de una disfagia alta, es especialmente peligrosa por entrañar riesgo de aspiración hacia la vía respiratoria del contenido faríngeo con riesgo de neumonía aspirativa.

#### Músculos faciales.

Los músculos faciales están frecuentemente afectados y producen en el paciente una apariencia inexpresiva. Los miembros de la familia pueden percatarse de que el paciente pierde su sonrisa como resultado de debilidad del músculo orbicularis oris. La sonrisa transversa puede ser evidente en el examen físico. Cuando el paciente intenta sonreír puede producir una mueca miasténica, en la que la zona media de los labios se eleva pero las comisuras no logran moverse. La debilidad del orbicularis oculi a menudo se identifica fácilmente al entrecerrarse los ojos durante el cierre forzado de los mismos (19).

#### Cuello y extremidades.

Los músculos extensores y flexores del cuello también están frecuentemente afectados. El peso de la cabeza puede ser excesivo para los extensores, particularmente al final del día, produciendo un síndrome de caída de la cabeza. Los músculos posteriores del cuello pueden doler debido al esfuerzo añadido para mantener la cabeza erguida. La afectación de las extremidades en la miastenia produce predominantemente debilidad proximal similar a la de otras enfermedades musculares. Sin embargo, los brazos tienden a estar más frecuentemente afectados que las piernas. Además de los músculos proximales, los músculos extensores de muñecas y dedos de las manos y los dorsoflexores de los pies suelen estar involucrados (19).

## Músculos respiratorios.

La afectación de los músculos respiratorios produce los síntomas más graves de la enfermedad. La debilidad de los músculos respiratorios desemboca en insuficiencia respiratoria y fallo respiratorio que son situaciones que comprometen la vida del paciente y constituyen una crisis miasténica. Puede ocurrir espontáneamente durante un ciclo de fase activa de la enfermedad o puede ser precipitada por una variedad de factores incluyendo cirugía, infecciones, algunas medicaciones o al disminuir la inmunosupresión. La insuficiencia respiratoria en estos pacientes puede ser difícil de diagnosticar por mantener saturaciones de oxígeno adecuadas y no tener un aparente aumento del trabajo respiratorio por la debilidad muscular. La claudicación se produce de una forma brusca requiriendo medidas de soporte vital inmediatas (19).

### **e. Curso clínico**

Generalmente los pacientes con miastenia grave buscarán atención médica por debilidad o disfunción de un músculo o grupo muscular específico (9). Al inicio de la enfermedad los síntomas son frecuentemente pasajeros en muchos pacientes, con horas, días o incluso semanas libres de síntomas. Sin embargo, las manifestaciones generalmente empeoran y se hacen más persistentes. A menudo se desarrollan nuevos síntomas semanas o meses más tarde (9,19).

Hasta dos tercios de los pacientes tienen como síntoma inicial ptosis y/o diplopía. Casi todos los pacientes presentarán ambos síntomas en un período de dos años (9,19). La dificultad para masticar, tragar o hablar es el síntoma inicial en un 16% de los pacientes, y la debilidad de extremidades aparece inicialmente en un 10% (9).

El curso de la enfermedad es muy variable pero generalmente progresivo en pacientes no tratados. La debilidad queda restringida a los músculos oculares en aproximadamente el 10% de los casos, aunque algunos autores han comunicado ausencia de extensión en un 40% de los casos. Cabe destacar que la debilidad progresa durante los primeros dos años y al final involucra a músculos orofaríngeos y de

extremidades. La debilidad máxima ocurre durante el primer año en el 66% de los pacientes (19).

Antes de la inmunoterapia, aproximadamente un tercio de los pacientes mejoraba espontáneamente, otro tercio empeoraba y un tercio moría por la enfermedad. La mejora e incluso la remisión pueden ocurrir de forma temprana, pero raramente permanece durante períodos largos de tiempo. Los síntomas típicamente fluctúan en períodos relativamente cortos de tiempo y después se hacen más graves (estadio activo). Si no se trata, el estadio activo es seguido por estadios inactivos en los que las oscilaciones de la fuerza aún pueden ocurrir pero son atribuibles a la fatiga, enfermedades intercurrentes u otros factores relacionados. Tras 15-20 años la enfermedad no tratada se convierte en permanente y los músculos más gravemente afectados se atrofian frecuentemente (19).

La mayoría de los clínicos creen que hay tres estadios en la enfermedad, aunque pueden estar alterados considerablemente por la terapia inmune actual. Hay una fase activa con las mayores fluctuaciones y gravedad de síntomas que ocurre entre los primeros 5-7 años del inicio. La mayoría de las crisis miasténicas tienen lugar en este período temprano. Esta fase es seguida típicamente por una segunda fase estable, en la que los síntomas son estables pero persistentes. Pueden empeorar en el marco de una infección, disminución de medicación u otras perturbaciones. En muchos pacientes aparece a continuación una tercera fase en la que puede ocurrir remisión de la enfermedad, con el paciente con inmunoterapia libre de síntomas o incluso sin medicación (19).

## **f. Clasificación**

La clasificación de la miastenia gravis ha sufrido modificaciones en los últimos 50 años (20).

En 1958, Osserman y colaboradores propusieron una clasificación clínica en 5 grupos:

*I Miastenia localizada (ocular)*

*II Miastenia generalizada (leve o moderada)*

*III Miastenia aguda fulminante*

*IV Miastenia tardía severa*

*V Atrofia muscular*

Una categoría separada fue creada para la miastenia juvenil y la neonatal.

Esta primera clasificación sufrió numerosas modificaciones hasta llegar a la versión de la clasificación de Osserman más utilizada, aunque no exenta de críticas:

*Grupo 1: ocular*

*Grupo 2: leve generalizada*

*Grupo 3: moderada a severa generalizada.*

*Grupo 4: aguda, severa, desarrollada tras semanas o meses.*

*Grupo 5: tardía, severa con marcada afectación bulbar.*

En 1997 la Medical Scientific Advisory Board de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) formó un grupo de trabajo encargado de definir la clasificación y la medida de resultados de la enfermedad. Según la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) la miastenia grave se puede dividir en 5 clases clínicas con varias subclases con el objetivo de identificar subgrupos de pacientes con miastenia gravis que compartan determinadas características clínicas o gravedad de la enfermedad pudiendo indicar distintas prognosis o respuestas al tratamiento. No tienen como objetivo medir resultados (2).

#### *Tipo I.*

Debilidad de cualquier músculo ocular. Puede existir debilidad al cerrar los ojos. La fuerza del resto de los músculos es normal.

#### *Tipo II*

Debilidad leve que afecta a otros músculos además de los oculares. Puede existir debilidad de cualquier severidad en los músculos oculares.

- *Ila:* Afecta predominantemente a musculatura axial o de extremidades o ambas. Puede existir afectación menor de la musculatura orofaríngea.

- *IIb*: Afectación predominante de musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas. Puede existir menor o igual afectación de musculatura axial, de extremidades o ambas.

### *Tipo III*

Debilidad moderada que afecta a otros músculos además de los oculares. Puede existir debilidad de cualquier severidad en los músculos oculares.

- *IIIa*: Afecta predominantemente a musculatura axial o de extremidades o a ambas. Puede existir afectación menor de la musculatura orofaríngea.

- *IIIb*: Afectación predominante de musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas. Puede existir menor o igual afectación de musculatura axial, de extremidades o ambas.

### *Tipo IV*

Debilidad severa que afecta a otros músculos además de los oculares.

Puede existir debilidad de cualquier severidad en los músculos oculares.

- *IVa*: Afecta predominantemente a musculatura axial o de extremidades o ambas. Puede existir menor afectación de la musculatura orofaríngea.

- *IVb*: Afectación predominante de musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas. Puede existir menor o igual afectación de musculatura axial, de extremidades o ambas.

### *Tipo V*

Definida por la intubación con o sin ventilación mecánica, excepto empleada de rutina en el manejo postoperatorio (9).

## **g. Formas clínicas**

Existen dos formas clínicas de miastenia gravis: ocular y generalizada.

### Miastenia ocular

La miastenia gravis es una enfermedad generalizada que a menudo se manifiesta inicialmente con debilidad centrada en un grupo muscular. La presentación localizada más frecuente es la ocular, con debilidad que involucra a los músculos extraoculares, los elevadores y el orbicularis orbi. Aunque puede haber evidencia electrofisiológica de miastenia en los músculos faciales inferiores y de las piernas, si la debilidad está limitada a los músculos oculares se denomina miastenia gravis ocular. La debilidad de la musculatura ocular al inicio de la es evidente en el 85-90% de los pacientes (21).

Utilizando datos acumulados de distintos estudios con definiciones de miastenia ocular según la clasificación modificada de Osserman o los criterios de la MGFA, la proporción de todos los pacientes con miastenia gravis que padecen la forma de la enfermedad puramente ocular es del 35% (IC 95% 32-38%) (21).

La marcada susceptibilidad de los músculos extraoculares ante la miastenia grave puede ser explicada por sus características únicas. La primera característica específica es que el alineamiento ocular requiere de un alto nivel de precisión, por lo que cualquier reducción en la generación de fuerza muscular que podría pasar desapercibida en extremidades conlleva a una desalineación del eje visual y a diplopía. Otra característica anatómica es que estos músculos difieren de otros músculos esqueléticos en que contienen tanto fibras musculares inervadas por una fibra nerviosa como múltiples fibras musculares inervadas por una única fibra nerviosa. Las uniones neuromusculares de inervaciones múltiples son más complejas y por tanto más vulnerables ante la miastenia que las simples, además las múltiples no contienen pliegues sinápticos que aumentan la densidad de receptores de acetilcolina disponibles y focalizan la corriente a las fosas de dichos pliegues. Los canales de sodio voltaje dependientes están en estas fosas y ayudan a aumentar el factor de seguridad de la transmisión neuromuscular. Además los músculos extraoculares también difieren inmunológicamente de otros músculos esqueléticos en la expresión de genes reguladores del complemento (menor nivel de expresión). Los reguladores del complemento sirven para proteger a las células del depósito del complemento y su consecuente daño de membranas. Al estar menos expresado el gen de dichos reguladores en los músculos extraoculares, aumenta la

predisposición a daño inmunomediado. Además, es más probable que la miastenia gravis sea ocular cuando se asocia a enfermedad autoinmune del tiroides, posiblemente por la reactividad inmunológica cruzada entre los antígenos de tiroides y los de músculos oculares (21).

Las manifestaciones clínicas de la miastenia gravis ocular varían desde debilidad de un único músculo extraocular o del párpado a oftalmoplejia externa completa con ptosis bilateral. Los pacientes frecuentemente presentan episodios de ptosis unilateral recurrente alternando con ptosis bilateral o diplopía que aumentan progresivamente a lo largo del día con mejora de los síntomas al despertar por las mañanas (21).

Entre los pacientes que presentan únicamente manifestaciones oculares, una pregunta importante es saber si desarrollarán la enfermedad generalizada. Cerca del 50% de los pacientes (45-60% en la mayoría de los estudios) tendrá síntomas generalizados al cabo de dos o tres años, aunque hay excepciones a la regla. No existen factores que predigan qué pacientes con miastenia ocular desarrollarán la forma generalizada de la enfermedad. La presencia de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina, una disminución de la respuesta a estudios de estimulación nerviosa repetitiva o estudios anormales de electromiografía de músculos de las extremidades no predicen la extensión de la enfermedad (19).

### [Miastenia generalizada](#)

En la miastenia generalizada la debilidad normalmente afecta a músculos oculares pero también incluye una combinación variable de afectación de músculos respiratorios, de extremidades o bulbares (1).

### [Afectación bulbar.](#)

En jerga neurológica se entiende por “músculos bulbares” aquellos inervados por neuronas motoras con origen en la protuberancia y la médula oblongata (pares craneales V, VII, IX, X, XI y XII) (22). Entre los síntomas bulbares el más frecuente en miastenia gravis es la dificultad de habla, sobre todo voz nasal o dificultad en articulación. La disartria es la que más probablemente aparece inicialmente ante la influencia de emociones (22). La masticación también puede estar dificultada al final de las comidas o puede aparecer ante la ingesta de alimentos correosos o duros (22).

La debilidad de los músculos del cuello puede resultar en dificultad para estabilizar la cabeza, rigidez y ocasionales parestesias (22).

La debilidad de los músculos faciales puede ocurrir de repente pero más frecuentemente sucede de forma insidiosa. La expresión facial puede cambiar, la sonrisa se distorsiona y los pacientes pueden tener apariencia de enfado o tristeza, pudiendo afectar a las relaciones sociales (22). La debilidad del orbicularis oris se manifiesta primero por incapacidad para silbar o besar, en estornudos forzados, al intentar sorber con una cuchara o en la pronunciación de ciertas letras (p, f, s) (22).

La disfagia puede ser debida a debilidad de músculos labiales, de lengua o faríngeos y a menudo por una combinación de todos ellos (22).

#### [Afectación de extremidades, tronco y músculos respiratorios.](#)

Del 15-20% de los pacientes con miastenia tiene como primer síntoma debilidad de brazos, manos o piernas. Muchos pacientes presentan debilidad de brazos y piernas pero generalmente predomina una de ellas. El dolor de espalda puede ser debido a problemas posturales, pero el dolor crónico no es característico de la miastenia (22).

La debilidad respiratoria y otros músculos del tronco raramente aparecen antes que otros síntomas pero pueden ser la primera manifestación que lleva al paciente a consultar al médico. Los síntomas ventilatorios suelen ser causa de rápida hospitalización. En general es importante monitorizar la función respiratoria en pacientes con miastenia grave por lo que se recomienda realizar test rutinarios de función

pulmonar para valorar la capacidad vital y el volumen espiratorio forzado y poder monitorizar empeoramientos o mejoras de la función respiratoria (22).

### Otras formas clínicas

#### Miastenia gravis neonatal

Forma temporal de la enfermedad que afecta al 10-20% de los neonatos cuyas madres tienen miastenia gravis. Es debida al paso transplacentario de anticuerpos formados en la mujer embarazada con MG (11). La gravedad de los síntomas en el recién nacido no se correlaciona con la gravedad de la sintomatología de la madre, sin embargo el título de anticuerpos de la madre sí se correlaciona con la frecuencia y gravedad de la miastenia neonatal, de hecho ocurre muy raramente en hijos de madres seronegativas (9).

Los neonatos afectados presentan hipotonía y dificultad para la alimentación en los tres primeros días de vida. Los síntomas suelen prolongarse 2 semanas y en algunos casos hasta 12 semanas, hecho que se correlaciona con la vida media de los anticuerpos en el neonato (9).

Los recién nacidos con miastenia gravis neonatal suelen requerir tratamiento sintomático con inhibidores de colinesterasa si la deglución o la respiración están afectadas. Puede ser necesaria plasmaféresis si aparece debilidad respiratoria (9).

#### Síndromes miasténicos congénitos

Los síndromes miasténicos congénitos son enfermedades neuromusculares hereditarias caracterizadas por debilidad y fatigabilidad muscular. Son generalmente de herencia autosómica recesiva y de naturaleza no autoinmune. Pueden resultar de la mutación de componentes de la placa neuromuscular. Las principales características clínicas incluyen la aparición en la infancia, debilidad por fatigabilidad, una disminución de la respuesta a la estimulación nerviosa repetida, ausencia de auto anticuerpos contra

el receptor de acetilcolina muscular o contra MuSK y falta de respuesta a la terapia inmunosupresora (23,24). Este tipo de miastenia es a menudo manifestada en el nacimiento (11).

#### *h. Diagnóstico*

El diagnóstico se realiza a través de la historia y el examen físico, existiendo algunas pruebas de confirmación fáciles de llevar a cabo pero con limitaciones. Las pruebas más fiables que ayudan a la confirmación diagnóstica son los test serológicos para auto anticuerpos y los estudios electrofisiológicos (estudios de estimulación nerviosa repetitiva y electromiografía de una fibra). Debe tenerse en cuenta que la sensibilidad de estos estudios varía considerablemente dependiendo de si el paciente tiene miastenia gravis ocular o generalizada (25,26).

##### Test a pie de cama.

Este tipo de test son fáciles de realizar y son sensibles, pero su principal limitación es el exceso de falsos positivos por lo que no se pueden utilizar únicamente como confirmación. Comprenden el test de hielo (ice pack test) y el Tensilon test (edrofonio) (25,26).

##### Ice pack test.

Se trata de una prueba no farmacológica a considerar en pacientes con ptosis, particularmente aquellos en los que el Tensilon test está contraindicado. No es útil para pacientes con debilidad de músculos extraoculares. Está basado en el principio fisiológico de mejorar la transmisión neuromuscular cuando los músculos se someten a temperaturas bajas. Consiste en la aplicación de una bolsa con hielo sobre el párpado cerrado durante 2 a 5 minutos, después se retira el hielo y se mide la extensión de la ptosis. La sensibilidad parece ser del 80% en pacientes con ptosis prominente. El valor predictivo del test no ha sido establecido (2,25,26).

##### Tensilon test.

El test del edrofonio debería ser utilizado únicamente en aquellos pacientes con ptosis u oftalmoparesia obvias en los que la mejora tras la infusión del fármaco pueda ser fácilmente observada (ver figura 6) (2,25,26).

El bromuro de edrofonio es un inhibidor de la acetilcolinesterasa con rápido inicio de acción (30-45 segundos) y corta duración de acción (5-10 minutos). Este agente prolonga la presencia de acetilcolina en la placa neuromuscular y resulta en un incremento inmediato de la fuerza muscular en la mayoría de los músculos afectados (2,25).



**Figura 6. Efecto de Tensilon test en ptosis (a) antes, b) después) (2).**

Para llevar a cabo el test se debe cargar en una jeringa de tuberculina 1 mL de edrofonio 10 mg/mL, inyectando inicialmente 2 mg de edrofonio intravenoso. Esto puede ser seguido de otros 2 mg cada 60 segundos hasta una dosis total de 10 mg. Esta administración paulatina tiene algunas ventajas, la mayoría de los pacientes responden positivamente tras 4-6 mg administrados por lo que al no precisar los 10 mg totales para poder objetivar una respuesta positiva, los efectos muscarínicos excesivos pueden ser evitados con esta forma de realizar el test. Además, en algunos pacientes los músculos oculares pueden recuperar la fuerza a dosis más bajas pero pueden mostrar respuesta paradójica a dosis mayores de edrofonio (debilidad muscular). La administración paulatina de edrofonio no pierde la ventana de efectividad (2,25).

La inyección de edrofonio puede potenciar los efectos muscarínicos de la acetilcolina y no está exenta de riesgos, especialmente en ancianos o en pacientes con enfermedad cardíaca o asma bronquial. Estas condiciones de base son contraindicaciones relativas del test de Tensilon. Los pacientes frecuentemente presentan hipersalivación y

calambres gastrointestinales moderados. Otros efectos adversos más graves que pueden ocurrir son bradicardia sintomática y broncoespasmo. Cuando se realiza este test debe tenerse preparada 0,4-0,6 mg de atropina con antelación, ya que con su administración intravenosa se pueden revertir estos efectos adversos. En caso de realizarse en pacientes ancianos o aquellos con historia de arritmias o enfermedad cardíaca debe monitorizarse la función cardíaca (2,25,26).

Su sensibilidad es del 80-90% pero está asociado a números falsos negativos y falsos positivos. Algunos pacientes con miastenia gravis claramente establecida pueden dar respuestas equívocas o no responder al edrofonio. Por otro lado, un test positivo no es específico de miastenia, y puede ser debido a otras enfermedades como enfermedad de la motoneurona, tumores del tronco encefálico o neuropatías compresivas craneales (2,25).

Existen otras pruebas diagnósticas más fiables que ayudan a confirmar el diagnóstico de miastenia grave, como los test de auto anticuerpos y los estudios electrofisiológicos (25,26).

#### [Test serológicos \(auto anticuerpos\).](#)

Son uno de los principales pilares para la confirmación del diagnóstico de la enfermedad. Los auto anticuerpos detectables que pueden aparecer en pacientes con miastenia gravis son:

#### [Anticuerpos antirreceptor de acetilcolina.](#)

La detección de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina circulante es el primer paso para la confirmación analítica de la miastenia. Hay tres ensayos para su detección: de unión, de bloqueo y modulación. Estos anticuerpos son policlonales y están presentes en aproximadamente el 80-90% de los pacientes con miastenia gravis generalizada. Esencialmente todos los pacientes con miastenia grave y timoma son seropositivos para estos anticuerpos (98-100%) (25,26).

El ensayo de anticuerpos de unión se realiza generalmente por radioinmunoensayo y es altamente específico de miastenia. Virtualmente no existen falsos positivos en sanos pero existen falsos positivos con título bajo en pacientes con síndrome de Lambert-Eaton (5%), enfermedad de la motoneurona (3-5%) y polimiositis (<1%). También pueden aparecer falsos positivos en enfermedades de entidad diferente como cirrosis biliar primaria, lupus eritematoso sistémico, timoma sin miastenia y familiares en primer grado de pacientes con miastenia grave (25).

Los anticuerpos de bloqueo están presentes en la mitad de los pacientes con enfermedad generalizada. Aparecen en menos del 1% de los pacientes con negatividad para anticuerpos de unión, pero prácticamente no tienen falsos positivos (25).

Los ensayos para anticuerpos moduladores aumentan la sensibilidad menos del 5% cuando son añadidos a los ensayos de anticuerpos de unión y suelen tener más problemas de falsos positivos (25).

Por todo ello, los estudios de anticuerpos de unión suelen ser suficientes en la mayoría de los casos. La demostración de anticuerpos de bloqueo suele ser de ayuda ante sospecha de falsos positivos en ensayos de anticuerpos de unión (25).

El título de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina se correlaciona pobremente con la gravedad de la enfermedad entre pacientes. Un título bajo o incluso un paciente negativo para estos anticuerpos puede tener una clínica mucho más grave que otro paciente con título alto de anticuerpos. Sin embargo, en un paciente individual el título de anticuerpos tiende a disminuir con una inmunoterapia exitosa y de forma paralela se produce la mejoría clínica. Idealmente el test de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina debe llevarse a cabo antes de iniciar terapia inmunomoduladora ya que a veces provoca la negativización de esta prueba (25,26).

[Anticuerpos anti MuSK.](#)

Los anticuerpos contra el receptor muscular específico tirosin kinasa (MuSK) aparecen en el 38-50% de los pacientes con miastenia grave generalizada que son negativos para anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. La miastenia gravis positiva para anticuerpos frente a MuSK puede tener una causa y un mecanismo patológico distinto a la miastenia positiva para anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (25). Los anticuerpos antiMuSK generalmente no están presentes en pacientes con miastenia grave ocular bien establecida, pero pueden ser detectados en algunos casos. Aunque cerca de la mitad de los pacientes con miastenia gravis negativa para anticuerpos antirreceptor de acetilcolina tendrán anticuerpos frente a MuSK, aquellos positivos para anticuerpos antirreceptor de acetilcolina no suelen tener anticuerpos antiMuSK en la mayoría de los estudios hasta la fecha. La miastenia con anticuerpos antiMuSK no se relaciona con patología del timo, ni con la presencia de timoma ni con la hiperplasia tímica, por tanto, las indicaciones de timectomía son diferentes en estos pacientes (25,26).

En determinados casos (ausencia de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina) la búsqueda de anticuerpos frente a MuSK puede ayudar a clarificar el diagnóstico. La presencia de anticuerpos antiMuSK tiene relevancia a la hora del manejo terapéutico, ya que estos pacientes suelen responder peor a los anticolinesterásicos y a los inmunosupresores, pero tienen buena respuesta a los corticoides y, especialmente, al rituximab. Por tanto, aunque hasta la tipificación del tipo de miastenia según los anticuerpos detectados el manejo inicial sea el mismo, la escalada de tratamiento inmunomodulador e inmunosupresor tiene peculiaridades que se deben conocer (25).

Los pacientes con miastenia gravis negativa para anticuerpos antirreceptor de acetilcolina y positiva para anticuerpos antiMuSK generalmente comparten las mismas manifestaciones clínicas que los pacientes con miastenia gravis generalizada. Existen diferencias en cuanto a la edad de inicio, frecuencia según género (preponderancia femenina), forma de miastenia y manifestaciones clínicas, y respuesta a tratamientos (25).

[Miastenia grave seronegativa.](#)

También llamada miastenia gravis anticuerpo negativo, se refiere al 6-12% de los pacientes con estudios estándar negativos para anticuerpos frente al receptor de acetilcolina y frente a MuSK. Los pacientes con miastenia seronegativa son más propensos a tener formas de la enfermedad puramente oculares que aquellos seropositivos (25).

La miastenia grave seronegativa es una enfermedad autoinmune con la mayoría de las características de la miastenia seropositiva. Los hallazgos electrofisiológicos son idénticos. Los pacientes con miastenia gravis seronegativa responden de forma similar a la piridostigmina, plasmaféresis, glucocorticoides, terapia inmunosupresora, así como a la timentomía (25).

#### [Otros anticuerpos.](#)

Comprende cualquier anticuerpo contra alguna diana localizada en músculo estriado (grupo heterogéneo de proteínas del músculo estriado como titina y rianodina). Están presentes en el 30% de los pacientes con miastenia pero en el 80% de pacientes con timoma. Estos anticuerpos podrían ser marcadores útiles para timoma en pacientes entre 20-50 años, ya que los falsos positivos son cerca del 10%, pero aumenta hasta el 50% en pacientes mayores de 50 años y por debajo de los 20 años la probabilidad de timoma es muy baja (25).

Aquellos pacientes que presenten test para anticuerpos antirreceptor de acetilcolina o antiMuSK positivos tendrán una miastenia seropositiva. La demostración de estos anticuerpos, posible en un 88-94% de los pacientes con miastenia generalizada, proporciona la confirmación de laboratorio de miastenia grave. En pacientes con miastenia ocular pura, la sensibilidad del test de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina es considerablemente menor, y son detectables sólo en la mitad de los pacientes. Hay casos raros de miastenia ocular con anticuerpos antiMuSK positivos, pero la mayoría de las grandes series de casos de pacientes con miastenia ocular no encontraron pacientes con anticuerpos antiMuSK positivos (25).

#### [Test electrofisiológicos.](#)

Los dos principales estudios electrofisiológicos para el diagnóstico de la miastenia grave son el test de estimulación repetitiva y la electromiografía de fibra única. Son un importante complemento a los estudios inmunológicos y pueden proporcionar confirmación del diagnóstico de miastenia. La estimulación repetitiva y la electromiografía de fibra única tienen una sensibilidad diagnóstica en miastenia generalizada del 75% y 95% respectivamente (25,26).

### Conceptos básicos

Quanto: un cuanto es la cantidad de acetilcolina almacenada en una vesícula (aproximadamente de 5.000-10.000 moléculas de acetilcolina). Cada liberación de un cuanto resulta en un cambio de 1 mV del potencial de membrana postsináptico. Esto ocurre espontáneamente durante el reposo y es la base de los potenciales de placa en miniatura (27).

Potencial de placa motora: es el potencial generado en la membrana postsináptica tras un potencial de acción nervioso y la transmisión neuromuscular. Como la liberación de cada cuanto produce un cambio de 1mV en el potencial de membrana postsináptico, tras el potencial de acción nervioso se liberan del orden de 50 a 300 vesículas produciendo un cambio de aproximadamente 60 mV en la amplitud del potencial de membrana (27).

Factor de seguridad: en condiciones normales el número de quantos (vesículas) liberados al espacio sináptico por la terminación presináptica (60 vesículas aproximadamente) excede el cambio del potencial de membrana postsináptico requerido para alcanzar el umbral que genera un potencial de acción muscular postsináptico (7-20 mV). El factor de seguridad produce un potencial de placa motora que siempre alcanza el umbral y evita que la transmisión neuromuscular pueda fallar a pesar de que existan potenciales de acción repetitivos. Además del número de quantos que se liberan, existen otros factores que contribuyen al factor de seguridad como las propiedades conductoras del receptor de acetilcolina, la densidad de receptores de acetilcolina, la actividad de la enzima acetilcolinesterasa, la arquitectura sináptica y la densidad de canales de sodio en la placa neuromuscular (27).

Flujo de calcio en la terminal axonal: tras la despolarización de la terminal presináptica, la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje provocan una entrada de iones calcio. Mediante una cascada intracelular dependiente de calcio las vesículas son ancladas a sitios de liberación activos (zonas activas) y liberan las moléculas de acetilcolina. Entonces, el calcio difunde despacio desde la zona de liberación de vesículas (27).

Potencial de acción muscular compuesto: se obtiene durante estudios de la conducción de nervios motores con la estimulación supra máxima mientras se graba la respuesta mediante un electrodo colocado sobre el vientre muscular del músculo estudiado. El potencial de acción muscular compuesto representa la suma de todos los potenciales de acción de fibra muscular generados en un músculo tras la estimulación de todos los axones motores (27).

#### Estimulación nerviosa repetitiva.

Es el estudio electrofisiológico más frecuentemente utilizado para el diagnóstico de miastenia gravis (26).

El test consiste en la colocación de un electrodo registrador sobre la región de la placa neuromuscular de un músculo y la estimulación del nervio motor de dicho músculo. Los nervios motores pueden ser repetidamente estimulados y la amplitud del potencial de acción compuesto del músculo resultante es registrada por los electrodos colocados sobre el músculo. Primero se realiza una estimulación supra máxima (10-20% por encima del nivel de intensidad necesario para una respuesta máxima) para conseguir que se activen todas las fibras nerviosas y obtener un potencial de acción compuesto supra máximo. Tras establecer este potencial compuesto supra máximo, se realiza una estimulación nerviosa repetida lenta aplicando 3 o 4 estímulos a un nervio motor o mixto a una frecuencia de 2-3 Hz. Se calcula entonces la diferencia en la amplitud comparando la amplitud del potencial de acción compuesto de base con el potencial de acción compuesto más bajo. En músculos normales no hay cambio en la amplitud de dicho potencial con la estimulación repetida del nervio. En la miastenia hay una disminución progresiva de la amplitud de potencial de acción compuesto entre el primer y cuarto o quinto estímulo (27). Un estudio estimulación nerviosa repetitiva se considera positivo

si la disminución es mayor del 10%. El test es anormal en el 75% de los pacientes con miastenia gravis generalizada y el 50% de los pacientes con miastenia grave ocular (2).

Para aumentar la sensibilidad los músculos analizados deben estar tibios y los inhibidores de acetilcolinesterasa deben ser suspendidos 12 horas antes del estudio (2).

Una respuesta decreciente no es específica de miastenia gravis. Las disminuciones han sido observadas en otras enfermedades de transmisión neuromuscular (síndrome de Lambert-Eaton o botulismo) y en la enfermedad de la motoneurona (2).

### **Electromiografía de fibra única.**

La más sensible para diagnosticar miastenia grave. Con una aguja-electrodo especial se recogen de forma simultánea los potenciales de acción de dos o tres fibras musculares inervadas por una única unidad motora (un axón motor) para analizar la variación en el tiempo de dichos potenciales. La variabilidad en el tiempo del segundo potencial de acción relativo al primero es denominado "jitter". Cualquier enfermedad, como la miastenia gravis, que reduce el factor de seguridad de la transmisión de la placa neuromuscular producirá un jitter disminuido. La electromiografía de fibra única es positiva en más del 95% de los pacientes con miastenia generalizada. En miastenia ocular, en un 85 al 95% de los pacientes. Un jitter anormal no es específico de miastenia, ya que puede aparecer también en la enfermedad de la motoneurona, polimiositis, neuropatía periférica, síndrome de Lambert-Eaton y otras enfermedades neuromusculares. Sin embargo, es específico de una enfermedad de la transmisión neuromuscular cuando no hay otras anomalías asociadas en el examen estimulación nerviosa repetitiva de aguja estándar (2,26,27).

### ***i. Diagnóstico diferencial***

El diagnóstico diferencial de la miastenia gravis incluye condiciones similares a miastenia ocular:

Oftalmopatía tiroidea

Síndrome Kearns-Sayre

Patologías de nervios craneales motores

En el caso de miastenia generalizada:

Fatiga generalizada

Enfermedad de la motoneurona

Síndrome Lambert-Eaton

Botulismo

Miastenia inducida por penicilamina

Síndromes miasténicos congénitos

Se deben realizar más estudios para excluir otras enfermedades en determinados pacientes. Por ejemplo, resonancia magnética cerebral en pacientes con síntomas oculares y bulbares, tomografía o ultrasonografía de la órbita para diferenciar miastenia grave ocular y oftalmopatía tiroidea, o en casos de posibles anomalías de nervios craneales la realización de examen del líquido cerebroespinal para búsqueda de células anormales y citología (25).

#### ***j. Condiciones asociadas***

Los tumores tímicos y determinadas enfermedades autoinmunes se han visto asociados a la miastenia gravis.

[Tumores tímicos y otros tumores.](#)

El timo está íntimamente involucrado en la patogénesis de la miastenia grave. Se cree que todos los pacientes con miastenia tienen células B productoras de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina en el timo. Además, el 75% de los pacientes con miastenia tienen anormalidades tímicas. La hiperplasia tímica es muy común (85%), pero otros tumores también están presentes (timoma primario) en hasta un 15% de los pacientes. Los tumores tímicos son frecuentemente timomas corticales no invasivos, pero puede existir carcinoma tímico invasivo. En todo paciente con miastenia gravis se recomienda realizar técnicas de imagen de mediastino (tomografía computerizada torácica de alta resolución) para evaluar la presencia de alteraciones del timo (25).

La miastenia grave puede ser considerada como un efecto paraneoplásico del timoma pero no de tumores extratímicos. Sin embargo, también ha sido asociada a tumores extratímicos como el cáncer de pulmón microcítico y el linfoma de Hodgkin. No está claro si estos estudios demuestran asociación, por lo que actualmente no se recomienda una búsqueda exhaustiva de tumores distintos a timoma en pacientes miasténicos (ni siquiera en los pacientes de mayor edad) (25).

### Enfermedades autoinmunes.

La enfermedad autoinmune de tiroides es bastante común (3-8%) en pacientes con miastenia gravis, por ello el cribado de anormalidades de tiroides debe también formar parte de la evaluación inicial. Aunque menos común que la enfermedad tiroidea, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico están más frecuentemente asociados con miastenia que en pacientes de la misma edad sin miastenia. Los clínicos deben estar alerta ante la posibilidad de coexistencia de artritis reumatoide y lupus y llevar a cabo estudios serológicos apropiados para evaluar a los pacientes si hay historia sugestiva o criterios de examen para estas enfermedades (25).

### ***k. Tratamiento***

En el tratamiento de la miastenia grave podemos diferenciar dos tipos de abordajes no excluyentes, el tratamiento farmacológico y el quirúrgico.

## Quirúrgico

El abordaje quirúrgico fue realizado por primera vez a finales de los años 1800 por Blalock, un cirujano cardiorácico del Johns Hopkins, que trató a una mujer de 19 años con miastenia gravis. Le realizó una radiografía torácica evidenciando una masa mediastínica, extirpó el quiste tímico y en el postoperatorio la mujer mejoró significativamente. Antes siquiera de ser comprendida por completo la enfermedad, la extirpación completa del timo fue el pilar del tratamiento durante muchos años (28,29).

A pesar de la ausencia de estudios aleatorizados y controlados, la timectomía es ampliamente realizada en pacientes con miastenia grave con y sin timoma. La mejora post cirugía puede tardar meses o años en aparecer, por lo que resulta difícil distinguir los efectos debidos al uso de inmunosupresores de los originados por la extirpación del timo. Además, existen distintos abordajes quirúrgicos que no se han comparado en estudios adecuados (18).

Las complicaciones perioperatorias son muy bajas y consisten principalmente en problemas relacionados con la cicatrización de la herida quirúrgica, bronconeumonía, daño del nervio frénico e inestabilidad del esternón (18).

En los pacientes con timoma se debe realizar la timectomía independientemente de la situación clínica de la enfermedad, siendo el objetivo del abordaje quirúrgico el control del tumor y no tanto el control de la miastenia gravis. Es una recomendación de buena práctica según las guías europeas de tratamiento de enfermedades neuromusculares autoinmunes (nivel A). La timectomía se debe realizar una vez esté estabilizada la enfermedad ya que el timoma es un tumor de crecimiento lento. Tras la cirugía el título de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina suele disminuir menos en pacientes con timoma que con hiperplasia tímica. El pronóstico depende de la resección temprana y completa del tumor (18).

En pacientes sin timoma las recomendaciones no son tan claras y existe controversia según el tipo de pacientes. La mayoría de los pacientes con miastenia gravis generalizada y anticuerpos antirreceptor de acetilcolina podrían beneficiarse de la

timectomía (nivel de evidencia B). Aunque fruto de la observación de la práctica diaria está extendida la opinión de que una timectomía temprana en el curso de la miastenia mejora las opciones de una remisión rápida no se ha comprobado mediante un meta análisis. Sin embargo, si tenemos en cuenta la patogenia de la enfermedad resulta tentador asumir que una timectomía temprana es mejor que una tardía tras muchos años de evolución de la enfermedad (18). En pacientes sin anticuerpos frente al receptor de acetilcolina la realización de una timectomía es más controvertida. Por un lado este grupo de pacientes es muy heterogéneo, ya que aglutina a pacientes falsos negativos con anticuerpos antirreceptor de acetilcolina de baja afinidad pero también a pacientes con anticuerpos antiMuSK o con otros anticuerpos no determinados actualmente. Aunque los estudios existentes son contradictorios la evidencia actual sugiere que la timectomía no estaría recomendada en pacientes con anticuerpos antiMuSK (18). Los pacientes con miastenia grave generalizada temprana sin anticuerpos frente a MuSK ni frente al receptor de acetilcolina deberían seguir las mismas recomendaciones sobre timectomía que los pacientes con miastenia gravis y con anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. Estas guías recomiendan realizar timectomía como opción para aumentar la probabilidad de remisión o mejora (nivel de evidencia B) (18).

En la práctica clínica habitual, se recomienda la timectomía en todo paciente con forma generalizada de la enfermedad con una edad inferior a 50-60 años. Esto es válido para pacientes con miastenia gravis generalizada seropositiva y seronegativa, quizás con la excepción de los pacientes con anticuerpos antiMuSK, en los que el papel del timo en la fisiopatología de la enfermedad parece menos decisivo y está aún por esclarecer (28).

Para los pacientes con la forma ocular de la miastenia sólo estaría indicada en aquellos en los que no se consigue un buen control a pesar de la inmunoterapia de primer escalón (27).

El riesgo de la cirugía aumenta con la edad, por lo que debe individualizarse la indicación de la misma en los pacientes ancianos (27).

## Farmacológico

El tratamiento farmacológico de la miastenia grave comenzó en los años treinta. Edgeworth, médica afectada por la enfermedad, se trató a sí misma con efedrina describiendo su beneficio en un ensayo controlado con placebo. Sin embargo, este primer tratamiento no era muy efectivo al tratarse de un estimulante del sistema nervioso central con una influencia menor en la transmisión neuromuscular. Poco tiempo después, Walker apreció la similaridad entre la miastenia gravis y el envenenamiento por curare, que era tratado con fisostigmina. Ella administró fisostigmina a un paciente con la enfermedad dando lugar a una rápida mejora de la ptosis. Dos años antes Lazar Remen ya había publicado los efectos beneficiosos de la neostigmina en un paciente con miastenia grave, pero sus hallazgos habían pasado desapercibidos (29).

Los resultados iniciales del tratamiento con hormonas adrenocorticotrópicas no se extendieron hasta la década de los 70. Varios agentes inmunosupresores fueron utilizados en el tratamiento de la miastenia gravis en la década de los años 60, siendo la azatioprina el tratamiento más establecido en los 70. En 1976 la plasmaféresis fue identificada como tratamiento agudo de la miastenia grave severa y también sirvió para sustentar como causa de miastenia gravis la presencia de factores circulantes. Tratamientos actualmente comunes como inmunoglobulina G intravenosa, ciclosporina y micofenolato de mofetil no se comenzaron a utilizar hasta los años 80 (29).

Existen varias opciones de tratamiento de la miastenia grave que deben ser individualizadas en función de la gravedad de la enfermedad, el perfil del paciente, condiciones médicas concomitantes así como la evaluación riesgo-beneficio de las distintas terapias. El tratamiento fundamentalmente se basa en terapia inmunosupresora y el tratamiento de las exacerbaciones de la enfermedad. A pesar de que gracias a la terapia inmunosupresora y al avance de los cuidados críticos el manejo de la forma generalizada ha conseguido disminuir morbilidad y mortalidad, la calidad de vida de los pacientes con miastenia continúa siendo una asignatura pendiente (29).

Son pocos los ensayos clínicos aleatorizados que se han publicado sobre el tratamiento de la enfermedad, por lo que casi todas las recomendaciones existentes están basadas en el empirismo y no son unánimes. La decisión de tratamiento debe estar basada en

el conocimiento del curso de la enfermedad en cada paciente y la supuesta respuesta a un tratamiento específico. Se deben individualizar los tratamientos según la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, el grado de discapacidad y el grado de adherencia a la terapia elegida. Cualquier elección de tratamiento requerirá una monitorización estrecha y a largo plazo del paciente para comprobar la existencia de respuesta o falta de ella, recaídas, exacerbaciones y/o aparición de efectos adversos (9).

### Inhibidores de colinesterasa.

Su acción radica en retrasar la hidrólisis enzimática de la acetilcolina en la unión neuromuscular al impedir la acción de la acetilcolinesterasa. Mediante este efecto aumentan las concentraciones de acetilcolina favoreciendo la estimulación del receptor de acetilcolina y facilitando la activación del músculo y su contracción (9,18,29). Pueden mejorar notablemente el estado de algunos pacientes mientras que en otros no surten efecto alguno. Su principal papel en la miastenia radica en el diagnóstico y como tratamiento sintomático temprano en la mayoría de los pacientes además de como terapia adyuvante en personas que siguen otro tratamiento más definitivo. En monoterapia proveen tratamiento crónico adecuado en algunos pacientes, pero la respuesta disminuye con el uso crónico (9).

Los más frecuentemente usados son el bromuro de piridostigmina y el bromuro de neostigmina. La piridostigmina produce con menos frecuencia efectos adversos gastrointestinales y tiene una mayor duración de acción, además de poder administrarse por vía oral (9).

La *piridostigmina* suele ser el agente más comúnmente utilizado. Las dosis iniciales van de 30 a 60 mg cada 4-8 horas dependiendo de los síntomas. La dosis equivalente de neostigmina es de 7,5-15 mg. En lactantes y niños la dosis inicial de piridostigmina es de 1 mg/kg y de neostigmina 0,3 mg/kg. Debido a su absorción oral errática, variabilidad de los niveles de actividad según el paciente, la gravedad de la enfermedad y el grado de efectos adversos muscarínicos, no existe un régimen fijo que pueda servir a todos los pacientes, ni siquiera a un mismo paciente. La necesidad de inhibidores de colinesterasa varía a lo largo del día y de día a día. Diferentes músculos responden de forma diferente con una misma dosis (incluso en algunos grupos musculares se puede experimentar aumento de debilidad). Por ello, la dosis debe titularse individualmente

para conseguir respuesta óptima en los músculos de mayor discapacidad minimizando la aparición de efectos adversos. Es importante la educación del paciente para que en cuanto sea capaz de reconocer los efectos adversos del fármaco y los efectos sobre sus síntomas, sea capaz de modificar la dosis y el intervalo de administración dentro de unos límites marcados por su médico (9,18,29).

La piridostigmina suele ser bien tolerada a dosis estándar de hasta 60 mg cinco veces al día (300 mg). Los efectos adversos son causados por el aumento de concentración de acetilcolina en las sinapsis nicotínicas y muscarínicas. Los efectos muscarínicos más frecuentes son hipermotilidad (calambres gástricos, diarrea), aumento de sudoración, secreciones respiratorias y gastrointestinales y bradicardia. Los principales efectos nicotínicos son fasciculaciones musculares y calambres. Algunos de estos efectos adversos pueden ser muy importantes en casos graves de miastenia, es el caso del aumento de la dificultad deglutoria al aumentar la producción y viscosidad de la saliva, o el empeoramiento de la dificultad respiratoria al aumentar las secreciones respiratorias. La mayoría de los efectos adversos son manejables mediante la disminución o suspensión transitoria del tratamiento. Los efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales) son los más frecuentes y pueden ser controlados con atropina y glicopirrolato (9,18,29).

La debilidad inducida por inhibidores de colinesterasa (crisis colinérgica) es tan poco frecuente que algunos autores niegan su existencia real. Si se sospecha, el inhibidor debe ser suspendido temporalmente hasta la mejora del paciente. En pacientes con crisis miasténica se recomienda su suspensión para limitar las secreciones durante la ventilación mecánica (29).

No hay estudios aleatorizados controlados con placebo, pero las series de casos, los casos aislados y la experiencia clínica diaria acumulada demuestran un efecto clínico marcado. En las guías del año 2010 de la European Federation of Neurological Societies recomiendan el uso de anticolinesterásicos como primera línea de tratamiento en todas las formas de miastenia a pesar de la baja calidad de la evidencia existente. Recomiendan precaución en pacientes con anticuerpos antiMuSK que a menudo presentan hipersensibilidad a acetilcolina (18).

## Inmunomoduladores

*Corticoides:* dentro de las opciones de tratamiento de mantenimiento de la miastenia gravis constituyen la más barata, fiable y rápida. Su uso es complicado por la gran variedad de efectos adversos que pueden producir (osteoporosis, ganancia de peso, hiperglucemia, glaucoma, hipertensión, edema periférico, cambios psiquiátricos, etc.). Están recomendados en pacientes con debilidad generalizada que limita la realización de actividades de la vida diaria y que no se controla adecuadamente con inhibidores de colinesterasa (o cuando éstos son mal tolerados). Los pacientes con debilidad bulbar o respiratoria generalmente requieren inmunosupresión.

La mejor manera de comenzar la terapia con corticoides depende de la gravedad de la debilidad y de la experiencia del médico prescriptor, aunque en general se recomienda un inicio paulatino (20 mg de prednisona con aumento de 5 mg cada 3 días o semanalmente hasta alcanzar dosis de 60-80 mg), ya que disminuye el riesgo de aparición de exacerbaciones. La mejora sostenida generalmente comienza a las 2 semanas. La mejora máxima aparece a los 6 meses. Se deben administrar por la mañana en toma única diaria o cada 48h para mimetizar la producción endógena de cortisol.

Deben monitorizarse parámetros analíticos como potasio, glucosa, presión arterial e instaurar tratamientos anti osteoporosis si la duración del tratamiento se prolonga en el tiempo. También se debe realizar evaluación oftalmológica anual. Los efectos emocionales de los corticoides son muy frecuentes. Por todos los posibles efectos adversos que pueden aparecer, se tienden a utilizar las dosis mínimas eficaces durante el menor tiempo posible, llegando a utilizar otras terapias (inmunosupresores) como ahorradores de corticoides, al igual que se hace en otras enfermedades autoinmunes. La gravedad y frecuencia de los efectos adversos aumentan cuando se mantienen altas dosis durante más de 1 mes, pero la mayoría mejoran o desaparecen con dosis de menos de 20 mg cada 48h. También puede minimizarse con dietas bajas en grasa y sodio, con suplementos de vitamina D y calcio, y uso de bifosfonatos en determinados pacientes (9,18,29).

Mecanismo de acción: los efectos terapéuticos en miastenia son debidos a la reducción de la diferenciación y proliferación de linfocitos, redistribución de linfocitos desde la circulación a los tejidos (retirándolos de los sitios de inmunorreactividad), alteraciones

de la función linfocitaria (factor de necrosis tumoral, interleucina 1 y 2), e inhibición de la función de macrófagos, en particular el procesamiento y presentación antigénica. Los niveles de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina disminuyen en los primeros meses de instauración de la terapia corticoidea. También podrían aumentar la síntesis de receptores de acetilcolina en tejido muscular (29).

En estudios observacionales con corticoides orales se ha observado remisión o marcada mejoría en el 70-80% de los pacientes con miastenia grave, pero la eficacia no ha sido estudiada en ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo. La guía de European Federation of Neurological Societies recomienda el uso de prednisolona oral como primera elección en pacientes con miastenia que precisan inmunosupresión (18). La gravedad de la enfermedad no predice la mejoría que se puede alcanzar. Los pacientes con timoma generalmente responden bien tanto antes como después de la extirpación del tumor (9).

La dosis de inicio recomendada es de 1,5-2 mg/kg/día hasta conseguir mejora sostenida, generalmente en dos a cuatro semanas. Algunos pacientes pueden presentar exacerbación de sintomatología cuando se inician a dosis altas. La caída en los niveles de corticoide ocurre tras 4-10 días y a veces puede precipitar una crisis miasténica. Por ello, se recomienda comenzar a dosis bajas y aumentarlas paulatinamente hasta la dosis mínima eficaz. Cuando aparezca remisión, generalmente tras 4-16 semanas, la dosis debe ir bajándose lentamente para reducir a la mínima dosis eficaz a días alternos (9,18,29). La velocidad de disminución de dosis debe ser individualizada. Si aparece debilidad durante el desescalado, la dosis debe ser incrementada, se puede sustituir por otro inmunosupresor o instaurar una combinación de ambas estrategias para prevenir empeoramiento. Generalmente la debilidad vuelve a aparecer si se suspende el corticoide, por lo que debe mantenerse una dosis baja (5-10 mg cada 48h) o iniciarse otro inmunosupresor. La prednisona puede ser utilizada concomitantemente con azatioprina, ciclosporina, micofenolato u otro inmunosupresor produciendo un beneficio mayor que cualquiera de dichos fármacos en monoterapia (9).

*Azatioprina:* es el inmunosupresor más frecuentemente utilizado en miastenia grave. Mejora la debilidad en la mayoría de los pacientes pero la aparición del beneficio puede retrasarse hasta 4-8 meses. La dosis inicial es de 50 mg al día, aumentándose 50 mg al día cada 7 días hasta la dosis total calculada en función del peso total (1-3 mg/kg/24h).

Los pacientes pueden responder mejor o al menos más rápido si se inicia a la vez prednisona (9).

Mecanismo de acción: es un análogo de purina que inhibe la síntesis de ácido nucleico. Es convertida a 6-mercaptopurina y metabolizada a nucleótidos 6-tioguanina, que son los agentes citotóxicos. El efecto principal en el sistema inmune es la interferencia con la proliferación de células T y B (18,29).

La tiopurina-S-metiltransferasa y la xantina oxidasa se oponen a la formación de nucleótidos 6-tioguanina. Los pacientes con déficit de tiopurina-S-metiltransferasa tienen mayor riesgo de efectos adversos graves y deben ser identificados antes de iniciar la terapia para elegir la dosis óptima. Cerca del 11% de la población es heterocigota y el 0,3% homocigota para mutaciones del gen de tiopurina metiltransferasa y tienen un riesgo elevado de mielosupresión por azatioprina (18,29).

Se tolera bien generalmente, pero puede producir importantes efectos adversos. Puede aparecer una reacción idiosincrática denominada síndrome pseudogripal a los 10-14 días de iniciar el tratamiento en el 15-20% de los pacientes. Esta reacción requiere la suspensión de azatioprina. La irritación gastrointestinal puede ser minimizada dividiendo la dosis diaria y administrándola tras las comidas o disminuyendo la dosis. También puede aparecer pancreatitis en el 10% de los casos. Algunos pacientes pueden presentar hepatitis con elevación de transaminasas, por lo que se recomienda la suspensión si las transaminasas aumentan más del doble del límite superior normal. Otros efectos como leucopenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia generalmente responden a la retirada del fármaco y si se reinicia cuidadosamente pueden no reaparecer. Si el recuento de glóbulos blancos disminuye por debajo de 3.500 células/mm<sup>3</sup> la dosis debe reducirse y ser aumentada poco a poco cuando se recupere el recuento. Debe ser suspendida si el recuento de glóbulos blancos es menor de 1.000 células/mm<sup>3</sup>. También puede aumentar el riesgo de neoplasias, linfoma primario y es teratógena (9,18,29).

Un gran ensayo aleatorizado doble ciego demostró la eficacia de azatioprina como agente ahorrador de corticoides con unos mejores resultados en pacientes con miastenia gravis en tratamiento dual con azatioprina y corticoides frente a los tratados

en monoterapia con corticoides. En un pequeño estudio aleatorizado, prednisona se asoció a mayor mejora, más rápida y predecible en la fuerza muscular que azatioprina sola.

Según las guías de la European Federation of Neurological Societies, se recomienda su uso en pacientes que precisen inmunosupresión a largo plazo comenzando con corticoides y azatioprina simultáneamente para ir desescalando la dosis de corticoides a la más baja posible mientras se mantiene el tratamiento con azatioprina (18).

*Ciclosporina*: ha sido utilizada en pacientes con miastenia gravis severa con mala respuesta a corticoides y timentomía. Aunque su efecto es más rápido que el de azatioprina, es menos rápido que el de corticoides. La mejora comienza tras 2-3 meses del inicio del tratamiento en la mayoría de los pacientes.

Al igual que con azatioprina, es necesario iniciar prednisona de forma simultánea y ajustar la dosis en función de los niveles y la respuesta a ciclosporina. Tras conseguir la máxima respuesta a ciclosporina (a partir del sexto mes), debe ir reduciéndose la dosis hasta la mínima efectiva.

La dosis de inicio es de 5-6 mg/kg/día en dos administraciones separadas 12 horas. Se deben monitorizar los niveles plasmáticos de ciclosporina para comprobación y ajuste de dosis (niveles valle recomendados entre 75-150 ng/mL), sobre todo en caso de sospecha de falta de adherencia o interacciones farmacológicas (9,29).

Los principales efectos adversos son la insuficiencia renal y la hipertensión, además presenta numerosas interacciones farmacológicas que pueden complicar el tratamiento de pacientes polimedicados (9,29).

Mecanismo de acción: es un potente inmunosupresor que se une a la proteína citosólica ciclofilina (inmunofilina) de los linfocitos inmunocompetentes, en especial los linfocitos T. Este complejo inhibe la calcineurina, que activa la transcripción de interleucina 2. También inhibe la producción de linfocitos y la liberación de interleucina que lleva a la reducción de la función de células T efectoras (9,18,29).

*Micofenolato de mofetil*: reduce la dosis de corticoides, mejora la fuerza y disminuye el nivel de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. De utilidad en pacientes intolerantes o no respondedores a azatioprina (9,18,29).

La dosis usualmente es de 2 g al día en dos dosis separadas 12 horas. La mejora generalmente comienza a los 2-6 meses en pacientes respondedores (9). En los últimos años ha aumentado su uso por ser de efecto más rápido que la azatioprina y ser más fácil el ajuste de la dosis según la situación clínica.

Mecanismo de acción: inhibe la síntesis de nucleótidos de guanosina inhibiendo selectivamente la proliferación de linfocitos T y B activados. Se hidroliza a ácido micofenólico (también disponible, con un supuesto menor efecto gastrointestinal), más potente que micofenolato de mofetilo en la inhibición del enzima limitante de la síntesis de nucleótidos de guanosina (la deshidrogenasa) que se expresa en linfocitos activados. También produce la apoptosis de linfocitos T activados, alteraciones en la expresión de moléculas de adhesión celular disminuyendo el reclutamiento de linfocitos a sitios de inflamación, y reduce la actividad inducible de la óxido nítrico sintasa (9,18,29).

El principal efecto adverso es la diarrea, que a veces puede manejarse con un simple cambio de pauta o de principio activo (a ácido micofenólico). El riesgo de leucopenia requiere monitorizar el recuento de glóbulos blancos periódicamente, sobre todo al inicio. Otros efectos adversos son la anemia, su potencial teratógeno y que puede aumentar el riesgo de padecer algunos tipos de cáncer como el linfoma (9,29).

*Tacrolimus*: inhibe la proliferación de linfocitos T activados al inhibir la ruta de la calcineurina, también actúa en la liberación de calcio mediada por el receptor de rianodina desde el retículo sarcoplasmático para potenciar la excitación-contracción en el músculo esquelético. En estudios con pacientes con anticuerpos anti rianodina se ha observado rápida respuesta a tacrolimus con un efecto sintomático en la fuerza muscular además del efecto de la inmunosupresión. Debe ser utilizado en pacientes con MG mal controlada, especialmente en aquellos con anticuerpos anti rianodina (18,30,31).

Mecanismo de acción: macrólido que modula la actividad de células T aumentando su apoptosis. También mejora la contracción muscular al modular los canales intracelulares de liberación de calcio y parece que aumenta la concentración intracelular de glucocorticoides al bloquear su transporte al exterior (29).

Entre los efectos adversos frecuentes que puede producir se encuentran molestias gastrointestinales y parestesias. Otros más graves son nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, además puede empeorar la hipertensión y la diabetes (29).

*Metotrexato*: de utilidad en pacientes con miastenia grave que no responden a inmunosupresores de primera elección. Bien estudiado en otras enfermedades autoinmunes pero con poca evidencia en este caso (18).

Mecanismo de acción: es un metabolito análogo del ácido fólico. Penetra en las células por medio de un sistema de transporte activo para folatos reducidos e inhibe selectivamente a la dihidrofolato reductasa, que reduce los dihidrofolatos a tetrahidrofolatos necesarios en la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. Interfiere así en la síntesis, reparación y replicación del ADN. Su capacidad inmunosupresora ha sido utilizada en muchas enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide o psoriasis. Sus potenciales ventajas incluyen la administración oral, dosificación una vez a la semana, un perfil de efectos adversos moderado y su bajo coste (32).

Existen estudios no controlados de su uso en pacientes con miastenia que sugieren control de síntomas y efecto ahorrador de corticoides, y un estudio no controlado y simple ciego encontró eficacia similar a azatioprina tras 10 meses de tratamiento. Sin embargo, en un reciente estudio controlado con placebo en pacientes con miastenia grave en tratamiento con prednisona durante 12 meses, no encontraron efecto ahorrador de corticoides a pesar de ser bien tolerado. La dosis máxima utilizada en el estudio fue de 20 mg a la semana (33).

Entre los efectos adversos encontramos náuseas, molestias gastrointestinales, estomatitis, alteración de enzimas hepáticas (pudiendo causar hepatotoxicidad), cefalea, fatiga, alopecia y mielosupresión (32).

*Ciclofosfamida*: agente alquilante con propiedades inmunosupresoras. Suprime la acción de los linfocitos B y la síntesis de anticuerpos, y a altas dosis afecta a linfocitos T. Se ha utilizado como bolo intravenoso mensualmente en MG generalizada grave y refractaria a otras terapias. También puede administrarse por vía oral (9,18).

Sus efectos adversos incluyen la mielosupresión, aumento del riesgo de infecciones oportunistas, toxicidad vesical, esterilidad, alopecia, cistitis, leucopenia y neoplasias, por lo que su uso se limita a pacientes con miastenia grave intolerantes o no respondedores a esteroides más azatioprina, metotrexato, ciclosporina o micofenolato de mofetilo (9,18).

El uso efectivo de inmunosupresores para el manejo y control de la enfermedad requiere el compromiso del paciente a largo plazo, ya que pocos pacientes mantienen esta mejora a menos que continúen con dosis efectivas de inmunosupresor. El riesgo a largo plazo de sufrir neoplasias no se ha establecido, pero no existen comunicaciones de un aumento del riesgo de cáncer en pacientes con MG en tratamiento con inmunosupresores hasta la fecha (9).

### Plasmaféresis

El intercambio de plasma mejora rápidamente la debilidad miasténica en casi todos los pacientes tanto si son seronegativos como seropositivos para anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. Se utiliza como intervención a corto plazo en pacientes con agravamiento repentino de los síntomas miasténicos por cualquier causa, para mejorar rápidamente la fuerza antes de cirugía, para prevenir exacerbaciones inducidas por corticoides y como terapia crónica intermitente en pacientes que son refractarios al resto de terapias. La necesidad de plasmaféresis y su frecuencia vendrán determinadas por las metas estipuladas para cada paciente y la respuesta clínica individual (9,29).

Consiste en la eliminación de anticuerpos patogénicos circulantes y otros factores contribuyentes como proteínas del complemento mediante filtración del plasma a través de una membrana filtrante o centrifugación (18,29). En un protocolo típico de plasmaféresis se intercambian 2-3 litros de plasma tres veces a la semana hasta mejora, que generalmente se consigue tras 5-6 intercambios. La mejora generalmente comienza tras la primera semana y dura hasta 1-3 meses (9,18,29). Generalmente, la respuesta

tras una plasmaféresis decae salvo que se realice una timectomía o se instaure tratamiento inmunosupresor. La mayoría de los pacientes que responden al primer ciclo responden también a los siguientes ciclos. La plasmaféresis repetida no tiene beneficio acumulado y sólo debe usarse como terapia crónica de mantenimiento en aquellos casos en los que el resto de tratamientos hayan fallado o estén contraindicados (9,18,29).

Los beneficios a corto plazo han sido analizados en una revisión de la Cochrane que concluyó que no había ensayos clínicos aleatorizados adecuados pero que en la mayoría de las series de casos publicadas se encontró beneficio a corto plazo de la plasmaféresis en pacientes con miastenia gravis, especialmente en caso de crisis miasténica (34). Por tanto, la plasmaféresis está recomendada como tratamiento a corto plazo de la miastenia especialmente en casos graves para inducir remisión y en la preparación antes de una cirugía (18,29).

Las reacciones adversas incluyen arritmias transitorias, náuseas, mareo, escalofríos, visión borrosa, hipotensión y edema. Las complicaciones más importantes están relacionadas con la ruta de acceso, por lo que se recomienda utilizar siempre que se pueda la venopunción periférica. Estas complicaciones incluyen trombosis, tromboflebitis y endocarditis así como pneumotorax y daño del plexo braquial (9,29).

#### Inmunoglobulinas intravenosas.

Según una guía clínica sobre la utilización de inmunoglobulinas en distintas indicaciones, su uso en miastenia grave está recomendado en casos de exacerbaciones lo suficientemente intensas que requieran la hospitalización del paciente. El uso de inmunoglobulina humana inespecífica constituye una alternativa terapéutica (35). La mejora aparece generalmente tras el primer ciclo y puede durar semanas o incluso varios meses (9).

Actúa mediante varios mecanismos de acción a nivel de la respuesta inmune incluyendo inhibición de citoquinas, competición con anticuerpos, inhibición del depósito del

complemento, interferencia con el receptor de la región cristalizable de las inmunoglobulinas en la unión a macrófagos o a linfocitos B e interferencia con el reconocimiento antigénico de células T sensibilizadas (29).

Los estudios que respaldan esta recomendación no son todos favorables. Un reciente estudio aleatorizado, ciego y controlado con placebo llevado a cabo en pacientes con debilidad progresiva, demostró que la administración de 2 g/kg de inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas producía una mejoría clínicamente significativa en la escala Quantitative Myasthenia Gravis Score for Disease Severity en el día 14, y que esta mejoría se mantenía en el día 28. Además, una revisión sistemática de dos ensayos clínicos concluyó que la administración de inmunoglobulinas producía un beneficio comparable al del recambio plasmático, aunque con una mejor tolerancia. Sin embargo, un tercer ensayo aleatorizado controlado con placebo no consiguió demostrar beneficio significativo sobre la exacerbación de la miastenia gravis después de 6 semanas de tratamiento con inmunoglobulinas humanas inespecíficas (35).

Otra revisión sistemática, esta con autoría de la Cochrane, concluyó que no hay evidencia suficiente de que la administración de inmunoglobulinas sea eficaz en el tratamiento de la miastenia crónica. Sin embargo, en otros casos como las crisis miasténicas, la miastenia juvenil y en la preparación de los pacientes miasténicos para cirugía sí existen estudios observacionales que mostraron que la administración de gammaglobulina parecía beneficiosa (34). En otro ensayo aleatorizado, se observó que el efecto de la administración de 1 g/kg de inmunoglobulina por vía endovenosa no difería significativamente del obtenido con dosis de 2 g/kg (35).

Por lo tanto, la administración intravenosa de inmunoglobulina humana inespecífica está actualmente recomendada en pacientes con miastenia gravis autoinmune asociada a crisis miasténicas cuando el tratamiento con corticosteroides u otros agentes inmunosupresores ha fracasado o es inadecuado y cuando se requiera la hospitalización del enfermo a causa de la debilidad muscular. La dosis habitual recomendada es 2 g/kg administrados en 2-5 días (9,18,29,35).

Los efectos adversos suelen ser menores. Algunos de ellos son cefalea leve durante la infusión excepto en pacientes con antecedentes de migraña, en los que pueden ocurrir

migrañas graves. Otros efectos relacionados con la infusión son escalofríos, mialgia, dolor torácico o urticaria. Muy raramente pueden ocurrir efectos adversos más graves como reacción anafiláctica (en pacientes con deficiencia selectiva a inmunoglobulina tipo A), necrosis tubular renal (generalmente reversible), daño renal o meningitis aséptica (9,29,36).

## Otros tratamientos

*Rituximab*: existen casos publicados de mejora en pacientes con miastenia gravis refractaria. Es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que reacciona contra el antígeno CD20 de la superficie de linfocitos B. El mecanismo de acción en la miastenia es desconocido (9,18).

Un reciente meta análisis encontró que rituximab fue más efectivo en pacientes con anticuerpos antiMuSK que en pacientes seropositivos para anticuerpos antirreceptor de acetilcolina, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La causa podría radicar en que los anticuerpos antiMuSK parecen ser mayoritariamente tipo IgG4, isotipo producido casi exclusivamente por células plasmáticas de corta vida que podrían ser selectivamente deplecionadas por este inmunosupresor (37).

No existe un esquema generalmente aceptado para la terapia con rituximab en miastenia grave, en este meta análisis encontraron como esquema más frecuente cuatro dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, la evidencia actual es escasa y procedente únicamente de estudios observacionales, algunos de ellos retrospectivos (38–41). Frecuentemente también se utiliza la pauta de dos dosis de 1000 mg en un intervalo de 15 días. Esta pauta se repite cada 6 meses, aunque hay pacientes con respuesta mucho más prolongada.

Los efectos adversos son reacciones infusionales (recomendable utilizar premedicación para disminuir frecuencia de aparición e intensidad), trastornos cardíacos (angina de pecho, arritmias, fibrilación auricular), mayor riesgo de infección (incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva), reactivación de infección por virus de la hepatitis B, neutropenia tardía y reacciones cutáneas (32).

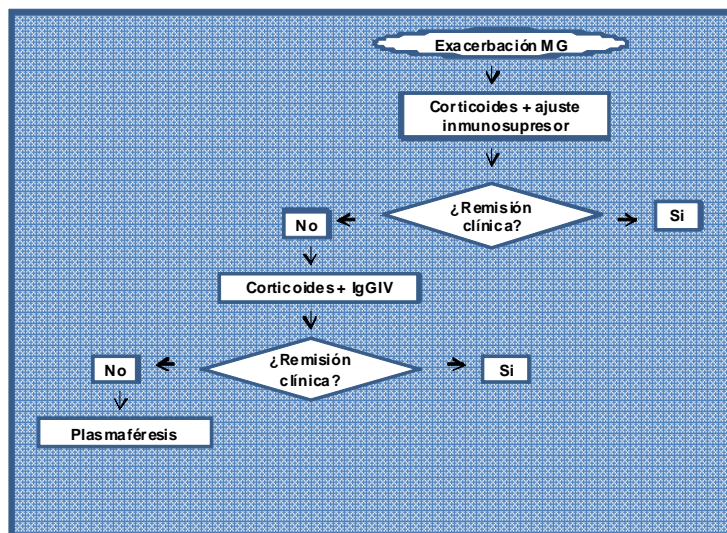
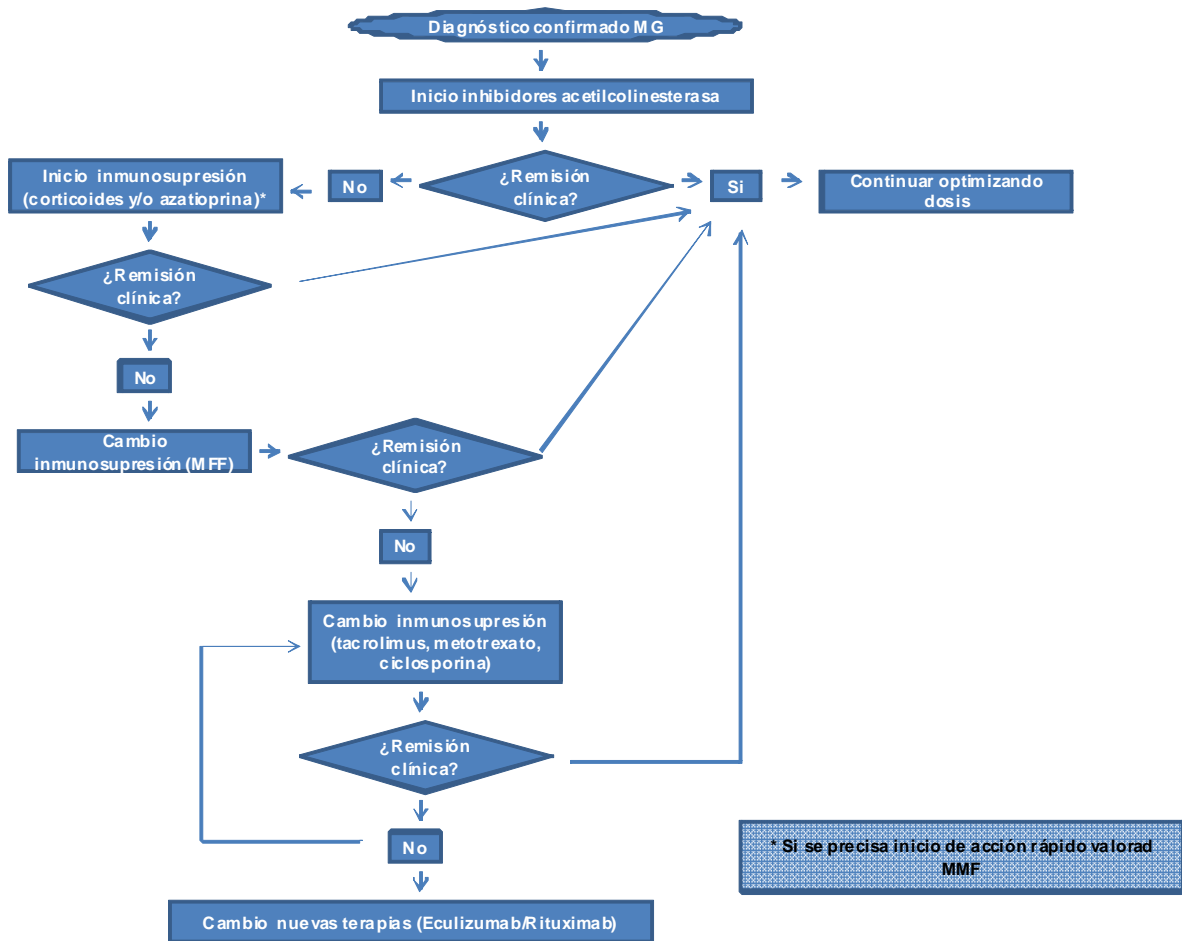
*Eculizumab*: ha sido recientemente autorizado para miastenia gravis generalizada refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina.

La pauta posológica en pacientes adultos consiste en una fase inicial de 4 semanas (900 mg en perfusión semanal) seguida de una fase de mantenimiento a partir de la quinta semana, en la que se administran 1.200 mg en perfusión intravenosa cada 2 semanas (32,42).

Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, alteraciones gastrointestinales, infecciones de vías respiratorias altas, neumonía, leucopenia, anemia, insomnio, mareos, disgeusia, temblor, hipertensión arterial, síndrome pseudogripal, prurito y alopecia (32,42).

Mecanismo de acción: es un anticuerpo IgG2/4k monoclonal humanizado recombinante que se une específicamente a la proteína del complemento C5 humana e inhibe su escisión en C5a y C5b, impidiendo la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. En miastenia grave la activación incontrolada del complemento terminal causa lisis dependiente del complejo de ataque a la membrana e inflamación dependiente de C5a en la unión neuromuscular, dando lugar a un fallo en la transmisión neuromuscular (32).

La figura 7 resume en forma de algoritmo el tratamiento de la miastenia gravis, incluye tanto el tratamiento crónico como el de las exacerbaciones.



## Figura 7. Algoritmo de tratamiento de miastenia gravis

### Situaciones clínicas específicas

*Embarazo:* la miastenia gravis puede mejorar, empeorar o permanecer sin cambios durante el embarazo, y es frecuente que los primeros síntomas de la miastenia comiencen durante el embarazo o postparto. El embarazo es más difícil de manejar en el inicio de la enfermedad y por tanto suele recomendarse a las mujeres recién diagnosticadas de miastenia grave y con deseos reproductivos que esperen a que la enfermedad se estabilice (9).

Los inhibidores de colinesterasa orales son la primera línea de tratamiento durante el embarazo pero por vía intravenosa están contraindicados ya que pueden producir contracciones uterinas. La prednisona es el inmunosupresor de elección. Faltan estudios en humanos con otros inmunosupresores y los estudios existentes en animales han mostrado riesgo para el feto. Algunos autores creen que azatioprina y ciclosporina pueden utilizarse con seguridad en el embarazo, pero no es una práctica generalizada. Micofenolato de mofetilo no puede usarse en el embarazo. Sí se han utilizado de forma segura la plasmaféresis y la IgG intravenosa, con una mejora inmediata aunque limitada en el tiempo (9).

El magnesio sulfato no debe ser utilizado para el manejo de la eclampsia al ser bloqueante neuromuscular. El parto normalmente es normal y la cesárea sólo estaría indicada por razones obstétricas, prefiriéndose en este caso la anestesia regional. La miastenia gravis no afecta a la musculatura lisa uterina y por tanto la primera fase del parto no se vería comprometida por esta enfermedad. En la segunda fase del parto los músculos estriados se encuentran en riesgo de fatiga rápida y puede ser necesario un parto instrumentalizado (9).

La debilidad debida al paso placentario de anticuerpos patogénicos al feto puede manifestarse en el feto intraútero como secuencia de aquinesia/hipoquinesia fetal o síndrome de Pena-Shokeir tipo I e incluye artrogriposis, movimientos fetales débiles, polihidramnios, hipoplasia pulmonar, hidropesía fetal o parto de feto muerto. La miastenia gravis materna puede ser una de las causas de este complejo fenotipo (9).

*Miastenia grave neonatal transitoria:* afecta al 10-20% de los recién nacidos cuyas madres tienen miastenia grave inmunomediada. La gravedad de los síntomas en el recién nacido no se correlaciona con la gravedad de la sintomatología en la madre, pero el nivel de anticuerpos maternos sí se correlaciona con la frecuencia y gravedad de la miastenia neonatal transitoria, ocurriendo muy raramente en hijos de madres seronegativa (9).

Los niños afectados tienen hipotonía y problemas de alimentación durante los primeros tres días de vida aunque en algunos neonatos pueden demorarse los síntomas hasta dos días. Los síntomas no suelen durar más de dos semanas pero pueden llegar hasta 12 semanas, correlacionándose con la vida media de los anticuerpos en el recién nacido. El tratamiento sintomático incluye inhibidores de colinesterasa si la respiración o deglución están comprometidas. También puede ser necesaria la plasmaféresis en caso de debilidad respiratoria marcada (9).

*Miastenia gravis juvenil:* la aparición de miastenia antes de los 20 años se denomina miastenia grave juvenil y la patofisiología es la misma que en adultos. Siempre que aparezca durante la infancia, es importante determinar si se trata de miastenia gravis autoinmune adquirida o genética, ya que esta última forma no responde a inmunoterapia. En pacientes pre púberes se recomienda la utilización de inhibidores de colinesterasa en monoterapia para debilidad no discapacitante. Si la discapacidad persiste o la debilidad progresa, la timentomía está recomendada. En niños en los que la miastenia aparece tras la pubertad, se siguen las mismas recomendaciones que en caso de adultos (9).

*Pacientes resistentes al tratamiento:* la mayoría de los pacientes con miastenia gravis responden satisfactoriamente a los inhibidores de colinesterasa, corticoides o inmunosupresores como azatioprina o micofenolato de mofetilo. Existe un pequeño grupo de pacientes en los que los tratamientos habituales no consiguen controlar adecuadamente los síntomas de la enfermedad. En estos casos, medicaciones como rituximab, altas dosis de ciclofosfamida o el recientemente autorizado para esta indicación eculizumab, deben ser utilizados. La timectomía o incluso la reintervención puede ser también una opción en grupos seleccionados de pacientes (43).

*Tratamientos experimentales:* en los últimos años se han descrito posibles nuevas dianas terapéuticas en miastenia gravis. Alguno de los fármacos postulados como posiblemente útiles en el tratamiento de la enfermedad son abatacept, rapamicina, belimumab, bortezomib, brodalumab, ixekizumab, secukinumab, tocilizumab, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos y el tirasemtiv (44). De todos ellos, existe alguna experiencia de uso de:

**Bortezomib:** utilizado en una paciente con miastenia grave con anticuerpos antiMuSK con un curso grave de la enfermedad resistente a altas dosis de inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, terapia inmunosupresora, corticoides intravenosos y rituximab. Se le administró bortezomib subcutáneo resultando en mejora rápida y significativa de los síntomas miasténicos (45).

En este caso se achacó la mejora de los síntomas a la eliminación de células B de semivida larga circulantes en plasma y resistentes a terapias deplecionadoras de células B vía antiCD20. Teorizando una mayor susceptibilidad de dichas células al bloqueo del proteasoma (mecanismo de acción del bortezomib) (45).

Tocilizumab: este anticuerpo monoclonal humanizado antirreceptor de interleucina 6 fue utilizado en dos pacientes con miastenia gravis con altos valores de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina con respuesta insuficiente a rituximab (46).

La contribución de la interleucina 6 en la patogénesis de la enfermedad podría radicar en su actividad como promotora de la diferenciación y proliferación de células B y en la inducción de la maduración de linfocitos B a células plasmáticas productoras de anticuerpos (44).

Sargramostim (factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos): utilizado en un paciente con crisis miasténica prolongada refractaria a tratamiento inmunomodulador convencional. Tras el tratamiento con sargramostim se observó mejora clínica y aumento en la función supresora de células T reguladoras y en los niveles de expresión de Foxp3 (47).

Sargramostim es una citoquina que actúa como un importante factor de crecimiento hematopoyético e inmunomodulador con un profundo efecto en distintas células inmunes circulantes (44).

Tirasentiv: activador selectivo de troponina de músculo esquelético que sensibiliza el músculo al calcio y mejora la fuerza muscular tras estimulación submáxima. Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de corta duración en pacientes con miastenia gravis con anticuerpos antirreceptor de acetilcolina encontró mejora de los síntomas tras 6 h de la administración del fármaco (44). Sin embargo, aún está pendiente de más estudios que corroboren estos hallazgos y determinen la dosis óptima, teniendo en cuenta que los resultados en otras enfermedades neurológicas no han sido satisfactorios, como en esclerosis lateral amiotrófica.

## *I. Impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente*

No existe evidencia empírica que avale la hipótesis de que los trastornos psicológicos puedan afectar a la aparición o el curso clínico de la miastenia grave. Tampoco se conoce la prevalencia de comorbilidades psicológicas en pacientes con miastenia. Los datos actuales indican que la mayoría de los pacientes se adaptan bien a la enfermedad, con buenos niveles de salud mental y calidad de vida preservada. Sin embargo, estas conclusiones están basadas en un limitado número de pacientes que además aceptaron a participar en estudios clínicos. Es posible que la situación real sea distinta (48).

Algo menos de la mitad de los pacientes con miastenia gravis se quejan de pérdidas de memoria que ellos creen asociada a la enfermedad, sin embargo no existe evidencia de que la afecte a las funciones cognitivas. La mayoría de los estudios existentes presentan numerosos problemas metodológicos para poder concluir algo sobre el efecto de la miastenia sobre la cognición. A pesar de esto, algunos datos preliminares sugieren que algunos pacientes pueden experimentar algunas dificultades en el procesamiento de la información y el aprendizaje. El estado de ánimo, las medicaciones y las alteraciones visuales no tienen efecto sobre estas funciones, pero el impacto de la fatiga mental parece ser importante (48).

Hay pocos estudios sobre los factores que pueden fomentar un buen manejo psicológico de la miastenia grave, pero los estudios existentes sobre otras enfermedades crónicas revelan que el control de sentimientos sobre la condición física, el manejo de la incertidumbre y la agresión de la propia enfermedad, y la existencia de un adecuado soporte social genera salud psicológica en pacientes con enfermedades crónicas (48,49).

En pacientes con miastenia grave la educación sobre el reconocimiento y control de síntomas es importante para el curso de la enfermedad, debido a la naturaleza fluctuante de los síntomas y la necesidad de dependencia de atención médica. Si el paciente aprende a controlar las circunstancias controlables y a lidiar con aquellas que no lo son, mejorará la calidad de vida (48).

Para la medición del impacto en la calidad de vida que puede tener la enfermedad y su evolución a lo largo del curso de la miastenia gravis, existe una escala validada, MG-QOL15, con validez en la práctica clínica. Es una herramienta eficiente y útil para evaluar la calidad de vida en pacientes con MG. Existen también otras escalas específicas de MG como la escala compuesta de MG, la escala de actividades de la vida diaria en miastenia grave y la escala específica para miastenia gravis Manual Muscle Testing. Todas ellas tienen una buena correlación para poder medir calidad de vida, pero la magnitud del cambio requerido como indicador de mejora o empeoramiento de la calidad de vida es variable y depende de la gravedad de la enfermedad (41–45)

### ***m. Factores que pueden exacerbar la miastenia grave***

Durante el curso de la enfermedad los pacientes pueden experimentar exacerbaciones de los síntomas que pueden ser espontáneas o debidas a algún factor desencadenante. En pacientes con un factor de seguridad de la transmisión neuromuscular disminuido la exposición a determinados factores o estados clínicos puede reducir aún más la eficiencia de la transmisión neuromuscular, pudiendo resultar en un empeoramiento de los síntomas de la miastenia grave o en un desenmascaramiento de una miastenia subclínica (55).

Entre estos factores podemos encontrar infecciones (principalmente infecciones respiratorias víricas), estrés, hígado e hipotiroidismo, alteraciones electrolíticas, embarazo, ciclo menstrual, temperatura ambiental y algunos fármacos (9,22,56,57).

### **Fármacos que pueden empeorar o desencadenar miastenia gravis**

En la literatura numerosos fármacos han sido relacionados con la inducción o exacerbación de la miastenia grave. Existen dos amplias revisiones publicadas sobre fármacos relacionados con la exacerbación de los síntomas de la enfermedad en pacientes con miastenia y de fármacos asociados con la aparición de la enfermedad o síntomas miasténicos *de novo* (55,58).

Se han descrito cuatro mecanismos que pueden explicar la interacción entre estos fármacos y la enfermedad:

- Inhibición de la transmisión neuronal en la terminación nerviosa
- Ausencia de liberación de acetilcolina.
- Bloqueo de los receptores de acetilcolina postsinápticos.
- Interrupción de la transmisión del potencial de acción a través de la terminación postsináptica debido a cambios en la permeabilidad iónica a nivel postsináptico (58).

Algunos de los fármacos relacionados pueden interactuar con la unión neuromuscular mediante más de un mecanismo (58).

El bloqueo neuromuscular puede estar causado por fármacos asociados con agravamiento o enmascaramiento de la enfermedad, fármacos inductores de síndrome miasténico y fármacos inductores de depresión respiratoria postoperatoria (58).

Por ejemplo, los *fármacos con un efecto inhibitorio directo sobre la transmisión neuromuscular* pueden agravar los síntomas de la miastenia grave o enmascarar su diagnóstico, es el caso de prednisona, estreptomina, contrastes yodados, procainamida, eritromicina, ciprofloxacino, quinidina, litio y timolol (58). Los síntomas aparecen frecuentemente a las horas o días tras el inicio del fármaco. Los pacientes presentan un aumento en los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina, respuesta positiva al Tensilon test y una respuesta electromiográfica significativamente disminuida a la estimulación nerviosa repetida (58).

El *síndrome miasténico inducido por fármacos* ocurre en pacientes sin miastenia expuestos a fármacos como penicilamina (la relación mejor documentada), aminoglucósidos (neomicina, estreptomina, kanamicina), antibióticos polipéptidos (colistina y polimixina), cloroquina, procainamida y fenitoína. Es poco frecuente en circunstancias normales debido al elevado factor de seguridad de la unión neuromuscular, sin embargo, puede aparecer como consecuencia de una reducción en este factor de seguridad que puede producirse por deficiencias electrolíticas (por ejemplo, hipocalcemia), neuropatías preexistentes, concentraciones tóxicas de los fármacos o fallo renal. El síndrome puede ocurrir varios días tras el inicio del fármaco y se resuelve de forma temprana tras la retirada del medicamento causante. Los pacientes

pueden responder al test con edrofonio y tener hallazgos electromiográficos consistentes con miastenia grave, sin embargo no aparecen anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. La excepción a este hecho la encontramos en el caso de la miastenia grave inducida por D-penicilamina, en el que sí se encuentran anticuerpos frente al receptor de acetilcolina (58). Otro fármaco que también puede inducir miastenia autoinmune iatrogénica es el interferon alfa, al igual que el trasplante de médula (55).

La presentación más frecuente del *bloqueo neuromuscular inducido por fármacos* es la depresión respiratoria postquirúrgica. Como fármacos relacionados se encuentran los antibióticos aminoglucósidos (neomicina, estreptomina y kanamicina), antibióticos polipéptidos (colistina y polimixina), quinidina, aprotinina, verapamilo, trimetofano y litio. La depresión respiratoria postquirúrgica consiste en la imposibilidad de recuperar la respiración espontánea en el período postoperatorio inmediato. Los fármacos administrados antes o durante la operación pueden prolongar el bloqueo neuromuscular producido por los relajantes musculares. Sin embargo, un fármaco puede causar recurrencia de la depresión respiratoria minutos u horas tras la extubación del paciente. La mayoría de los casos de depresión respiratoria postoperatoria suceden en pacientes sin historia de miastenia, pero debido a un factor de seguridad de la unión neuromuscular disminuido, los pacientes con miastenia grave son particularmente susceptibles a los agentes implicados (58).

Debido a esta relación entre exacerbación de la sintomatología y determinados fármacos, las guías de manejo y tratamiento de la miastenia gravis elaboran listas de fármacos a evitar o con los que extremar precauciones en pacientes con la enfermedad (55).



# JUSTIFICACION





## **2. Justificación**

Tradicionalmente se ha asociado un gran número de fármacos con un posible agravamiento de la sintomatología de la miastenia gravis, por ello las distintas guías existentes sobre el manejo de la enfermedad han contraindicado o al menos no recomendado el uso de dichos fármacos en pacientes con esta enfermedad (55,58,59). La mayoría de la evidencia en la que se basan estas recomendaciones es de calidad baja, además no existen estudios sobre la utilización en la práctica diaria de estos fármacos y muy poco se conoce de la influencia que pueden tener en el curso de la enfermedad ni si al ser evitados en la práctica habitual algún proceso o enfermedad concomitante puede no estar adecuadamente tratado.

Tampoco se conoce la tasa de incidencia de episodios de exacerbación de miastenia gravis, tan sólo posibles causas de las mismas sin que haya habido hasta la fecha estudios diseñados con la finalidad de cuantificar las exacerbaciones en estos pacientes.

Con este estudio queremos conocer la tasa de incidencia de episodios de agravamiento de miastenia gravis, la exposición a fármacos relacionados en la literatura con agravamiento de síntomas de miastenia grave, y explorar si en caso de ser prescritos en la práctica habitual, contribuyen a un aumento del riesgo de agravamiento de síntomas de la enfermedad.



# HIPOTESIS





### **3. Hipótesis**

A pesar de que las guías de manejo de miastenia grave recomiendan evitar fármacos que puedan agravar la enfermedad, probablemente la mayoría de los pacientes con la enfermedad toman o han tomado alguna vez estos fármacos, de forma esporádica para el tratamiento de procesos intercurrentes, o como tratamiento habitual para diferentes comorbilidades. Se desconoce si la utilización de estos fármacos puede ser un factor determinante en el riesgo de sufrir agravamientos graves de la enfermedad. Tampoco conocemos la incidencia de episodios de exacerbación.



# OBJETIVOS





## 4. Objetivos

### *a. Primarios*

1. Describir el consumo de fármacos relacionados en la literatura con un agravamiento de la sintomatología de la miastenia gravis en una cohorte de pacientes diagnosticados de miastenia grave y seguidos en la consulta de Neurología de un Hospital del grupo 4.
2. Describir la presencia de episodios de agravamiento de los síntomas de la miastenia grave por cualquier causa en esta cohorte de pacientes.

### *b. Secundarios*

1. Revisar la evidencia recogida en la bibliografía sobre los fármacos asociados con un agravamiento de los síntomas de la miastenia grave y por tanto, contraindicados o con los que hay que tener precaución.
2. Conocer las características clínicas de los pacientes participantes en el estudio.
3. Determinar la tasa anual de agravamientos en los pacientes de la cohorte a estudio.
4. Describir las causas de exacerbación atribuidas por el neurólogo responsable del paciente.

5. Explorar si existe relación entre el uso de fármacos relacionados en la bibliografía con agravamiento de miastenia y la aparición de episodios de agravamiento graves.

# MATERIAL Y METODOS





## 5. Material y método

### *a. Diseño del estudio*

#### Diseño del estudio

Para la consecución de los objetivos fijados, diseñamos un estudio descriptivo del tipo serie de casos longitudinal retrospectiva.

#### Ámbito de estudio

Como ámbito de estudio seleccionamos un hospital universitario del grupo 4 como el Hospital General Universitario de Alicante, que da cobertura al área de salud 19 de la ciudad de Alicante con 269.271 habitantes según los datos del Sistema de Información Poblacional del año 2017.

#### Período de estudio

El estudio comprendió la revisión de los evolutivos, pruebas y prescripciones entre agosto del 2012 y agosto del 2019 recogidos en las historias clínicas electrónicas de los pacientes incluidos en el estudio.

## *b. Variables del estudio: recolección de datos y análisis estadístico*

### Variables principales de resultado. Criterio de medida

Para la consecución de los objetivos fijados en el presente trabajo de investigación, se definieron las siguientes variables principales de resultado:

- a. Consumo de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas: definida como el porcentaje de pacientes con prescripción de al menos un fármaco asociado a agravamiento de síntomas en miastenia gravis durante el periodo de estudio (agosto 2012-agosto 2019).
- b. Número de fármacos prescritos no recomendados en miastenia por paciente durante el periodo de estudio.
- c. Fármacos no recomendados en miastenia gravis más prescritos por principio activo y por grupo terapéutico.
- d. Tasa de incidencia anualizada de agravamientos totales, leves y graves de miastenia grave.

### Otras variables

Las siguientes variables fueron también recogidas en el estudio:

#### **Sociodemográficas:**

**Edad:** edad a fecha de inclusión en el estudio. Cuantitativa discreta. Expresada en años completos.

**Sexo:** cualitativa dicotómica (hombre, mujer).

#### Relacionadas con MG

**Edad al diagnóstico:** cuantitativa discreta. Definida como la edad de la confirmación del diagnóstico de miastenia gravis. Expresada en años completos.

**Tipo de miastenia al diagnóstico:** cualitativa dicotómica. Las categorías son:

Miastenia gravis ocular

Miastenia gravis generalizada

**Clase MGFA en el momento del diagnóstico:** cualitativa politómica. Recoge la clasificación de MGFA en el momento del diagnóstico.

**Clase MGFA máxima alcanzada:** cualitativa politómica. Recoge la afectación máxima alcanzada según la clasificación de MGFA por el paciente durante el periodo de seguimiento del estudio (desde agosto 2012, o desde el diagnóstico si fue posterior, hasta la fecha de finalización del seguimiento, máximo 31 de agosto de 2019).

**Clase MGFA actual:** cualitativa politómica. Recoge la clase según MGFA en la última consulta de Neurología registrada.

**Clase MGFA antes del episodio de agravamiento:** cualitativa politómica. Clase según MGFA en la consulta de Neurología anterior al episodio de agravamiento. Si el paciente no experimentó ningún episodio de agravamiento fue sustituido por la clase MGFA máxima alcanzada durante el periodo de seguimiento.

**Control sintomático en el momento del diagnóstico:** cualitativa dicotómica. Estimado según la clase MGFA en el diagnóstico.

Las categorías definidas son:

Buen control (asintomáticos, clases I y IIA)

Mal control (clase IIB o superior)

**Control sintomático previo al episodio de agravamiento:** cualitativa dicotómica. Estimado según la clase MGFA en la consulta de Neurología anterior al episodio de agravamiento. Si el paciente no experimentó ningún episodio de agravamiento fue sustituido por el control sintomático según la clase MGFA máxima alcanzada durante el periodo de seguimiento.

**Control sintomático actual:** cualitativa dicotómica. Estimado en la última consulta de Neurología registrada.

**Timectomía:** cualitativa dicotómica (si, no).

**Timoma:** cualitativa dicotómica (si, no).

**Hiperplasia tímica:** cualitativa dicotómica (si, no).

**Patología tímica:** cualitativa dicotómica (presencia de timoma o hiperplasia tímica) (si, no).

**Tratamiento farmacológico por fármaco:** cualitativa politómica. Recoge cada uno de los fármacos prescritos como tratamiento de la miastenia grave (corticoides, azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, rituximab, ciclofosfamida y otros).

**Fecha de prescripción inicial de tratamiento farmacológico contra la miastenia gravis.**

**Tratamiento farmacológico dosis:** cuantitativa continua. Refleja la dosis prescrita de cada uno de los fármacos usados habitualmente en el tratamiento (corticoides, azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, otros). Medido en mg para todos los casos.

**Fecha de inicio:** fecha en la que se inicia un fármaco prescrito para controlar la miastenia grave.

**Fecha fin:** fecha en la que se suspende un fármaco prescrito para controlar la miastenia gravis.

**Tratamientos especiales:** cualitativa dicotómica. Recoge la existencia de prescripciones de plasmaféresis y de tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas.

**Fecha de tratamiento especial:** fecha en la fue prescrito y administrado el tratamiento especial.

**Número de ciclos:** cuantitativa discreta. Número de ciclos de tratamiento especial administrados durante el periodo de estudio.

**Aparición de episodios de exacerbación o agravamiento de la sintomatología:** cualitativa dicotómica (si, no). Definidos como episodios de agravamiento de la sintomatología de la enfermedad en los que el neurólogo considera necesario el inicio o ajuste de dosis y/o pauta del tratamiento antimiastrénico. No se consideran agravamientos cualquier otro episodio que a pesar de causar empeoramiento de los síntomas no derive en un ajuste de la posología o un inicio de un nuevo fármaco para el control de la enfermedad.

**Episodio de exacerbación grave:** todo episodio de agravamiento que requiera ingreso y/o tratamiento con inmunoglobulinas o plasmaféresis.

**Fecha aparición de episodios de agravamiento.**

**Causa de agravamiento atribuida por el neurólogo:** cualitativa politémica. Motivo considerado por el neurólogo como causa probable del episodio de exacerbación. Las categorías fueron: toma de algún fármaco relacionado en la literatura con agravamiento de síntomas, infección, estrés o ansiedad, dosis insuficientes de tratamiento para el

control de miastenia grave (por omisión o por no haber alcanzado la dosis diana), desconocida, otra.

**Tiempo de seguimiento:** cuantitativa continua. Tiempo en meses desde el inicio del estudio o desde el diagnóstico hasta el fin del estudio.

No relacionadas con miastenia gravis.

**Exitus:** variable cualitativa dicotómica que recoge la muerte durante los años 2012-2019.

**Ingresos:** cuantitativa continua. Número de ingresos por cualquier causa durante el periodo de estudio.

**Fármacos prescritos:** cualitativa politómica. Todo fármaco no relacionado con el tratamiento directo de la miastenia grave prescrito durante el período de estudio.

**Fecha inicio prescripción.**

**Fecha fin prescripción.**

### *c. Metodología*

Como paso previo a la revisión de la cohorte de pacientes y como objetivo secundario, se recogió la información bibliográfica y la evidencia existente sobre fármacos relacionados con agravamiento de síntomas en miastenia gravis. Existen tres amplias revisiones publicadas sobre fármacos relacionados con la exacerbación de los síntomas de la enfermedad en pacientes con la enfermedad y de fármacos asociados con la aparición de miastenia grave o síntomas miasténicos de novo. Con el fin de identificar los fármacos que han sido relacionados en la literatura con agravamiento de síntomas en pacientes con miastenia y que por tanto podrían estar contraindicados o se debería tener precaución en su utilización en este tipo de pacientes, partimos de estas tres revisiones, Wittbrodt et al de 1997, Barrons et al de 1997 y Pascuzzi de 2007 (55,58,59). La última revisión es la más exhaustiva, la más actual y está respaldada por la MGFA, por lo que se puede considerar como el listado de referencia en cuanto a fármacos relacionados con agravamiento de síntomas. En todos estos artículos se elaboraron listados de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas de MG pero el más actual fue realizado hace 11 años, siendo necesaria una actualización. Para ello, realizamos una búsqueda bibliográfica en Medline desde 2007, con los siguientes criterios Mesh: "Myasthenia Gravis"[Mesh] AND ("adverse effects"[Subheading] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]). Se acotó la búsqueda para artículos en inglés, francés, italiano, catalán o español y estudios realizados en humanos.

Se incluyeron todos los artículos independientemente del diseño cuyo objetivo principal fuera la descripción o estudio de fármacos que pudieran producir reacciones de agravamiento de síntomas en pacientes con miastenia gravis. Se excluyeron todos aquellos estudios realizados in vitro.

Para incluir también fármacos con contraindicación (apartado 4.3 de la ficha técnica del medicamento), precauciones (apartado 4.4) o reacciones adversas (apartado 4.8) de exacerbación de síntomas de miastenia gravis en ficha técnica se realizó una búsqueda con la aplicación web CIMA de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios utilizando la opción de búsqueda para profesionales sanitarios e incluyendo el término "miastenia" en dichos apartados (4.3, 4.4 y 4.8). Con esta estrategia se pretendió incluir todo fármaco con ficha técnica fraccionada por el laboratorio

comercializador en la que se hiciera mención en los apartados de contraindicación, precauciones o reacciones adversas de riesgo de exacerbación de síntomas de miastenia gravis y que debido a ello su uso en pacientes con dicha patología pudiera ser inexistente o menor y por tanto, la probabilidad de encontrar casos publicados posteriores al 2007 fuera muy baja.

Por último, se diseñó una tercera búsqueda para ampliar la información tras estas dos selecciones de fármacos relacionados desde el año 2007 con exacerbaciones o desenmascaramientos de miastenia gravis. Los criterios de búsqueda en Medline desde el año 2007 fueron ("adverse effects"[Subheading] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) con la DCI del principio activo para cada uno de los fármacos encontrados en las dos búsquedas previas. Ejemplo: Methocarbamol[Mesh] AND "Myasthenia Gravis"[Mesh] AND ("adverse effects"[Subheading] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]). En esta tercera búsqueda no se acotó por idioma pero sí por estudios realizados en humanos y por fecha (a partir de 1/01/2007).

Mediante esta revisión se actualizó el listado de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas en pacientes con miastenia gravis.

Con el fin de clasificar la información disponible para cada fármaco se tuvo en cuenta el número de casos identificados en la literatura, la mención previa en listados o revisiones con su nivel de causalidad según dichas revisiones y la alusión en ficha técnica a un posible efecto adverso (sección 4.8), contraindicación (sección 4.3) y/o precaución (sección 4.4) por exacerbación de sintomatología en pacientes con la enfermedad. Se revisaron los casos nuevos identificados en la actualización de la revisión y se estableció el nivel de causalidad mediante el algoritmo de Naranjo en cada caso publicado a partir del año 2007 (60).

Se estratificaron las recomendaciones de uso de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas según causalidad y gravedad de una posible exacerbación, desarrollando un sistema de puntuación que tenía en cuenta:

Existencia de múltiples casos comunicados ( $\geq 2$ ) (2 puntos).

Caso aislado ( $< 2$ ) (1 punto).

Inclusión del fármaco en listas de precaución o contraindicación de la MGFA (al tratarse de la revisión de referencia) (1 punto).

Mención en ficha técnica disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario o en la web de la Food and Drug Administration sobre precauciones, reacciones adversas y/o contraindicaciones por exacerbación de síntomas en pacientes con miastenia gravis (1 punto).

Si existía contraindicación en ficha técnica, se añadieron 5 puntos.

Con el sumatorio de las puntuaciones de cada apartado clasificamos los distintos medicamentos revisados en seis grupos, asignando una recomendación de uso en cada apartado:

Grupo 1. Fármacos contraindicados. Puntuación mayor o igual a 5. Fármacos de los que existen múltiples casos en la literatura asociados a exacerbaciones en miastenia gravis, con contraindicación en ficha técnica e inclusión en los listados de la MGFA. Se incluyó en este apartado todo fármaco con contraindicación de uso en ficha técnica en pacientes con miastenia gravis independientemente de la existencia de casos publicados en la literatura. Recomendación: no uso en paciente con miastenia grave.

Grupo 2. Fármacos de nivel alto de precaución. Puntuación de 4. Fármacos no contraindicados pero con más de dos casos publicados, incluidos en listados de precaución o contraindicación de la MGFA y con mención en ficha técnica de precauciones o reacciones adversas relacionadas con exacerbación de síntomas de miastenia gravis. Recomendación: utilizar sólo en caso de que los beneficios superen un posible riesgo de agravamiento y no existencia de alternativas adecuadas, si se utilizan se recomienda monitorizar estrechamente al paciente.

Grupo 3. Fármacos de nivel medio de precaución. Puntuación de 3. Con menos evidencia en la literatura y/o en las ficha técnicas de su posible relación con agravamiento de síntomas, pero no están exentos de riesgos. Recomendación: valorar el balance beneficio/riesgo en cada paciente ya que su uso es posible pero monitorizando estrechamente al paciente.

Grupo 4. Fármacos con nivel bajo de precaución. Puntuación de 2. La evidencia en este caso es aún menor, pero siguen sin estar exentos de riesgos. Recomendación: posible uso monitorizando al paciente.

Grupo 5. Fármacos no exentos de riesgo. Puntuación de 1. En este caso la evidencia existente de una posible relación con agravamiento de síntomas en miastenia gravis es muy baja. Recomendación: monitorizar al paciente en caso de utilización.

Grupo 6. Fármacos sin evidencia de relación. Puntuación de 0. Fármacos de los que a pesar de haber sido mencionados en algún artículo como posiblemente relacionados con agravamiento de síntomas no existe evidencia en la literatura de dicha relación. Recomendación: monitorizar al paciente en caso de utilización.

#### [Selección de la población a estudio.](#)

La población estudio comprendió la cohorte de pacientes con miastenia gravis seguidos en la consulta de Neurología del Hospital General Universitario de Alicante que cumplieron criterios de inclusión.

#### [Recogida de las variables del estudio.](#)

La recolección de las variables del estudio se realizó de forma retrospectiva mediante la revisión de la historia clínica electrónica (Abucasis®). Se incluyeron los valores de todas las variables definidas previamente recogidos en la historia clínica electrónica durante el periodo designado para el estudio, desde el 1 agosto del año 2012 al 31 de agosto del año 2017 (7 años y mes).

#### [Codificación de variables del estudio:](#)

Recogemos en la tabla 1 la forma de codificación, escala de medida, cálculo (en caso de pertinencia) y la fuente de todas las variables recogidas en el estudio.

**Tabla 1. Codificación de variables del estudio**

Variable	Escala de medida	Cálculo (si procede)	Codificación	Fuente
<b>Edad</b>	Cuantitativa continua	Fecha de introducción en estudio – fecha de nacimiento	No procede	Historia clínica
<b>Sexo</b>	Cualitativa dicotómica		1= Hombre 0= Mujer	Historia clínica
<b>Edad al diagnóstico</b>	Cuantitativa continua	Fecha de diagnóstico de MG – fecha de nacimiento	No procede	Historia clínica
<b>Diagnóstico</b>	Cualitativa dicotómica		1=Miastenia gravis ocular 0=Miastenia gravis generalizada	Historia clínica
<b>Clase MGFA en el momento del diagnóstico</b>	Cualitativa ordinal	No procede	0= asintomáticos 1 = Clase I 2= Clase IIa 3= Clase IIb 4= Clase IIIa 5= Clase IIIb 6= Clase IVa 7= Clase IVb 8= Clase V	Historia clínica
<b>Clase MGFA máxima durante el periodo de estudio</b>	Cualitativa ordinal	No procede	0= asintomáticos 1 = Clase I 2= Clase IIa 3= Clase IIb 4= Clase IIIa 5= Clase IIIb 6= Clase IVa 7= Clase IVb 8= Clase V	Historia clínica
<b>Clase MGFA actual (en la fecha de inclusión en el estudio)</b>	Cualitativa ordinal	No procede	0= asintomáticos 1 = Clase I 2= Clase IIa 3= Clase IIb 4= Clase IIIa 5= Clase IIIb 6= Clase IVa 7= Clase IVb 8= Clase V	Historia clínica
<b>Clase MGFA previo al episodio de agravamiento (en la consulta con Neurología previa)</b>	Cualitativa ordinal	No procede	0= asintomáticos 1 = Clase I 2= Clase IIa 3= Clase IIb 4= Clase IIIa 5= Clase IIIb 6= Clase IVa 7= Clase IVb 8= Clase V	Historia clínica
<b>Control sintomático en el momento del diagnóstico</b>	Cualitativa dicotómica	Cálculo a partir de clase MGFA en el momento del diagnóstico	0= buen control (asintomáticos, clases I y IIa) 1= mal control (IIb o superior)	Historia clínica
<b>Control sintomático previo al episodio de agravamiento (en la consulta con Neurología previa)</b>	Cualitativa dicotómica	Cálculo a partir de clase MGFA previo al episodio de agravamiento	0= buen control (asintomáticos, clases I y IIa) 1= mal control (IIb o superior)	Historia clínica
<b>Control sintomático actual</b>	Cualitativa dicotómica	Cálculo a partir de clase MGFA actual	0= buen control (asintomáticos, clases I y IIa) 1= mal control (IIb o superior)	Historia clínica

Variable	Escala de medida	Cálculo (si procede)	Codificación	Fuente
Timectomía	Cualitativa dicotómica		1= Si 0= No	Historia clínica
Timoma	Cualitativa dicotómica		1= Si 0= No	Historia clínica
Hiperplasia tímica	Cualitativa dicotómica		1= Si 0= No	Historia clínica
Patología tímica	Cualitativa dicotómica		1= Si 0= No	Historia clínica
Fármaco para tratamiento de miastenia gravis	Cualitativa politómica	No procede	0= sin tratamiento 1= corticoides 2= piridostigmina 3= azatioprina 4= tacrolimus 5= micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico 6= rituximab 7=ciclosporina A 8= ciclofosfamida 9= otros	Historia clínica
Fecha de prescripción de fármaco para miastenia	Fecha			Historia clínica
Fecha fin de prescripción de fármaco para miastenia	Fecha			Historia clínica
Dosis del fármaco (mg) (dosis prescrita en última consulta)	Cuantitativo continua			Historia clínica
Tratamientos especiales de miastenia	Cualitativa politómica		0= ninguno 1= plasmaféresis 2= inmunoglobulina endovenosa	Historia clínica
Fecha de prescripción de tratamiento especial	Fecha			Historia clínica
Fecha fin de prescripción de tratamiento especial	Fecha			Historia clínica
Número de ciclos de tratamiento especial	Cuantitativa discreta			Historia clínica
Episodio de agravamiento de síntomas	Cualitativa dicotómica		1= si 0= no	Historia clínica

Variable	Escala de medida	Cálculo (si procede)	Codificación	Fuente
<b>Episodio de agravamiento grave</b>	Cualitativa dicotómica		1= si 0= no	Historia clínica
<b>Fecha del episodio</b>	Fecha			Historia clínica
<b>Causa del agravamiento</b>	Cualitativa politómica		0= desconocida 1= Fármaco 2= infección 3= estrés y/o ansiedad 4= dosis insuficiente de tratamiento para miastenia grave 5= otra	Historia clínica
<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>	Cuantitativa continua	Fecha fin del estudio – fecha inclusión en el estudio (inicio estudio o diagnóstico)		Historia clínica
<b>Exitus</b>	Cualitativa dicotómica		1= si 0= no	Historia clínica
<b>Ingresos</b>	Cuantitativa discreta			Historia clínica
<b>Fármacos prescritos no utilizados para tratamiento de MG</b>	Cualitativa politómica			Historia clínica
<b>Fecha de inicio de la prescripción</b>	Fecha			Historia clínica
<b>Fecha de final de prescripción</b>	Fecha			Historia clínica

### Tratamiento de datos perdidos.

En todo estudio retrospectivo son frecuentes los datos perdidos (no recogidos en la historia, fallos en los registros electrónicos, etc.). Para determinar el número de datos perdidos para cada variable, se estableció una codificación específica (999) y se analizó al finalizar el estudio el número de datos perdidos para cada variable y su repercusión en el análisis final y conclusiones del estudio.

## Análisis de los datos

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias e intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Las variables cuantitativas se resumen en su media y su desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC) en caso de asimetría.

De forma exploratoria y con el objetivo de sugerir nuevas hipótesis de estudio, se analizó la posible correlación entre la prescripción de un fármaco relacionado en la bibliografía con agravamiento de síntomas de la miastenia gravis y la aparición de episodios de agravamiento. También se analizó la posible relación de las distintas variables recogidas en el estudio con el riesgo de agravamiento. Para ello, se utilizó un modelo de eventos recurrentes, Andersen-Gill, para la construcción del modelo de cox para eventos repetidos.

En el caso de la miastenia grave es habitual que un mismo paciente pueda presentar en un determinado periodo de tiempo ninguno, uno o varios episodios de agravamiento de síntomas, parece por tanto de vital importancia aplicar un modelo estadístico que tenga en cuenta la naturaleza repetitiva del evento a estudio y que permita poder incluir toda la información relativa a las variables recogidas durante todo el periodo de estudio sin excluir a los pacientes tras el primer evento, tal y como ocurriría en caso de utilizar un análisis de supervivencia tradicional (61).

Se construyeron diagramas a modo de calendario de todo paciente con al menos un episodio de agravamiento en el que se indicaba en cada mes correspondiente: fármaco para el tratamiento de la miastenia gravis prescrito y dosis, otros fármacos prescritos, ingresos, embarazos, episodios de agravamiento leves y graves. La intención fue resumir cronológicamente la información relativa a la aparición de episodios de agravamiento, prescripción de fármacos para el control de la enfermedad, prescripción de fármacos no relacionados con el tratamiento de la miastenia, ingresos y embarazos durante el periodo de seguimiento, con la finalidad de simplificar el manejo de los datos existentes y como ayuda a la construcción de modelos de análisis de eventos múltiples.

Como herramientas para realizar el análisis estadístico se utilizaron el paquete Microsoft Excel (2007), StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP.

#### ***d. Selección de pacientes y tamaño muestral***

##### Población

##### Universo

El conjunto de pacientes con miastenia gravis representa el grupo a partir del cual seleccionamos la muestra de estudio y sobre el cual pretendemos hacer extensivos los resultados de nuestro estudio.

##### Población de estudio

Todo paciente diagnosticado de miastenia gravis según código de identificación CIE-9 de MG (358.0) o CIE-10 (G70.1) y seguidos por el Hospital General Universitario de Alicante desde el 1 de agosto de 2012 al 31 de agosto de 2019.

##### Selección de la población

##### Criterios de inclusión

Mayores de 18 años con codificación de diagnóstico de miastenia gravis según código de la clasificación internacional de enfermedades 9ª edición (358.0) o 10ª edición (G70.1) en el sistema de historia clínica electrónica ambulatoria (Abucasis®) con confirmación tras la revisión de la historia clínica y seguido en la consulta de enfermedades neuromusculares del Hospital General Universitario de Alicante.

Para la confirmación del diagnóstico los pacientes debían reunir tres o más de los siguientes criterios clínicos y de apoyo mediante pruebas complementarias:

1. Síntomas típicos de miastenia gravis (diplopía binocular, ptosis, disartria, dificultad para la masticación, debilidad de musculatura cervical, dificultad para tareas motoras mantenidas)
2. Evidencia clínica de fatigabilidad con recuperación con el reposo.
3. Respuesta clínica a los anticolinesterásicos (test de edrofonio o respuesta a la piridostigmina oral)
4. Anticuerpos anti-receptor de acetilcolina positivos.
5. Estudio electromiográfico con decremento de la actividad eléctrica con la estimulación repetitiva y/o estudio de fibra única en el que se demuestre un jitter patológico.
6. Exclusión de otros diagnósticos.

#### Criterios de exclusión

Pacientes estudiados por sospecha de miastenia gravis en los que se hubiera descartado la misma tras un estudio adecuado.

Pacientes diagnosticados de miastenia gravis no seguidos regularmente por la consulta de Neurología (al menos una consulta anual desde el diagnóstico) y/o con un seguimiento menor a seis meses durante el periodo de estudio.

#### Cálculo del tamaño de la muestra

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de miastenia gravis seguidos en el hospital. Se representa en un diagrama de flujo la inclusión, exclusión, seguimiento y pérdidas de todos los pacientes.

# RESULTADOS





## **6. Resultados**

Los principales objetivos de este estudio son la descripción del consumo de fármacos relacionados en la literatura con agravamiento de la sintomatología de la miastenia gravis y la descripción de aparición de episodios de agravamiento de los síntomas de la miastenia grave por cualquier causa en esta cohorte de pacientes.

### ***a. Revisión bibliográfica de fármacos relacionados con agravamientos de síntomas.***

Para poder describir el consumo de fármacos relacionados con agravamientos de miastenia gravis era necesario actualizar los listados existentes en la literatura hasta la fecha. Para ello realizamos dos búsquedas bibliográficas (enero 2018) y una búsqueda en la aplicación CIMA de información de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (febrero-abril 2018) según la metodología anteriormente descrita.

Tal y como se resume en la figura 8 en forma de diagrama de flujo, como resultado de la primera búsqueda bibliográfica encontramos 315 artículos de los que se preseleccionaron 71 artículos tras revisión de título y resumen. Después de la revisión de los artículos a texto completo se seleccionaron 56. El total de artículos seleccionados tras la ampliación de la búsqueda bibliográfica fue de 76, e incluyeron casos de exacerbaciones o desenmascaramiento de miastenia gravis en 80 pacientes desde el año 2007. Junto con la búsqueda en la aplicación CIMA se tuvieron en cuenta 60 nuevos fármacos no mencionados previamente en ninguna de las tres revisiones previas utilizadas en la actualización del listado de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas en pacientes con miastenia gravis.

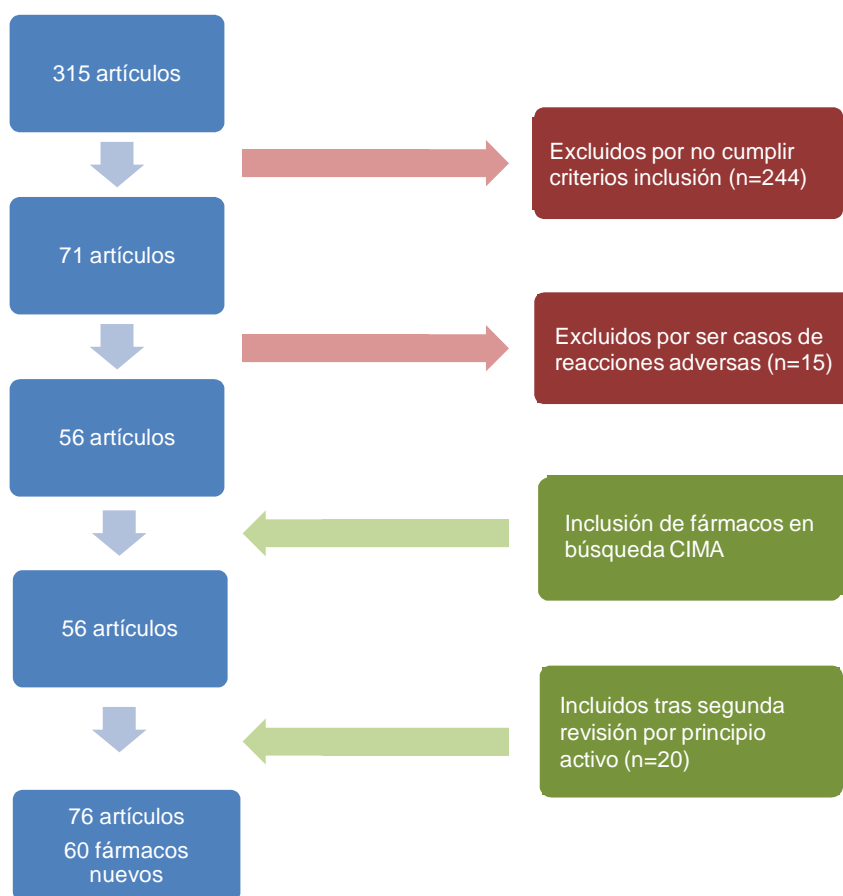


Figura 8. Diagrama de flujo de artículos incluidos en la revisión bibliográfica.

Para la actualización del listado de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas de miastenia gravis, se incluyeron todos aquellos principios activos relacionados con agravamientos de síntomas o desenmascaramiento de miastenia gravis en las revisiones realizadas y los artículos seleccionados tras la búsqueda bibliográfica mencionada. Se excluyeron los fármacos no comercializados en España y los no disponibles como medicamentos extranjeros a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a fecha 23 de febrero del 2017. En total se excluyeron del listado final 15 fármacos: ácido iotalámico, betaxolol, bretilio, ecotiofato, gadolinio, kanamicina, mivacurio, netilmicina, proparacaína, quinidina, quinina, tandutinib, trimetadiona, trimetofano y vecuronio.

En la tabla 2 se resume la información existente en las tres revisiones sobre fármacos relacionados con agravamientos de síntomas en pacientes con miastenia gravis hasta el año 2007. Se resume la mención o no de cada fármaco en cada una de las revisiones y el número de casos estudiados en cada revisión (N). En caso de existir alguna referencia en las distintas revisiones al grado de causalidad de la reacción adversa se especifica en la tabla.

**Tabla 2. Fármacos que pueden empeorar o desencadenar MG según revisiones hasta el año 2007. (55,58,59).**

Fármaco	Barrons et al	N Barrons	Causalidad Barrons	Wittbrodt et al	N Wittbrodt	Causalidad Wittbrodt	Pascuzzi et al (MGFA)	N Pascuzzi
Acetazolamida	No			Si	7	Posible	No	
Aminoglucósidos	Si	16	ND	ND			Si	
Amitriptilina	No			No			Si	
Ampicilina	Si			Si	2	Posible	Si	
Anfetaminas	No			No			Si	
Antibióticos aminoácidos (clindamicina)	No			No			Si	
Atracurio	Si			Si	1	ND	Si	1
Azitromicina	No			No			Si	1
Bacitracina	No			Si			No	
Barbitúricos	No			No			Si	
Betabloqueantes (propranolol, oxprenolol, practolol, atenolol, labetalol, metoprolol, nadolol)	Si	ND	ND	Si	4	Probable	Si	
Carbamazepina	No			No			Si	
Carnitina	Si	4	ND	Si	3	Posible	Si	
Ciprofloxacino	Si	2	Posible	Si	2	Probable	Si	
Cisplatino	No			No			Si	1

Fármaco	Barrons et al	N Barrons	Causalidad Barrons	Wittbrodt et al	N Wittbrodt	Causalidad Wittbrodt	Pascuzzi et al (MGFA)	N Pascuzzi
Claritromicina	No			No			Si	0
Cloroquina	Si	3	Probable- posible	Si	2	Posible	Si	12
Colistina	Si			Si		Probable	Si	ND
Contrastes iodados	Si			Si			Si	
Corticoides	Si			Si	9	Definida	No	
Diatrizoato de meglumina	No			Si	3	Posible	No	
Eritromicina	Si	2	Posible	Si	2	Posible	Si	ND
Estatinas	No			No			Si	6
Estreptomina	Si	5	Definida- probable	Si			Si	
Etosuximida	No			No			Si	
Fenitoína	Si	2	Probable- posible	Si	3	Probable	Si	
Fenotiazinas	No			Si	ND	ND	Si	
Fludarabina	No			No			Si	1
Gabapentina	No			No			Si	1
Gentamicina	No			No			Si	
Glatirámero acetato	No			No			Si	1
Haloperidol	No			No			Si	
Imipenem + cilastatina	No			Si	1	Posible	No	
Imipramina	No			No			Si	
Interferon alfa (indicación oncológica)	No			Si	3	Posible	Si	
Interferon beta	No			No			Si	

Fármaco	Barrons et al	N Barrons	Causalidad Barrons	Wittbrodt et al	N Wittbrodt	Causalidad Wittbrodt	Pascuzzi et al (MGFA)	N Pascuzzi
Interleukina-2	No			No			Si	1
Ipratropio bromuro	No			Si	2	ND	No	
Levonorgestrel	No			Si	1	Posible	Si	1
Litio carbonato	Si	2	Probable- posible	Si	3	Probable	Si	
Magnesio	Si			No			Si	
Metocarbamol	No			Si	1	Posible	No	
Neomicina	Si			Si	0	Probable	Si	
Nicotina	No			Si	1	Posible	No	
Nitrofurantoína	No			No			Si	0
Norfloxacinó	No			No			Si	ND
Ofloxacinó	No			No			Si	ND
Peginterferon	No			No			Si	
Penicilamina	Si	49	ND	Si	56	Definida	Si	173
Pirantel pamoato	No			Si	1	Posible	No	
Polimixina	Si			Si			Si	ND
Prednisona/metilprednisolona	Si	56	ND	No			No	
Procainamida	Si	6	Probable- posible	Si	6	Probable	Si	
Propafenona	No			Si	1	Posible	No	
Riluzol	No			No			Si	1
Ritonavir	No			No			Si	
Succinilcolina	Si		nd	Si	0	ND	Si	0

Fármaco	Barrons et al	N Barrons	Causalidad Barrons	Wittbrodt et al	N Wittbrodt	Causalidad Wittbrodt	Pascuzzi et al (MGFA)	N Pascuzzi
Sulfonamidas	No			No			Si	
Telitromicina	No			No			Si	10
Tetraciclinas	No			No			Si	
Timolol (oftálmico)	Si	2	Posible	Si	3	Probable	Si	
Tobramicina	No			No			Si	
Toxina botulinica	No			No			Si	ND
Trihexifenidilo	No			Si	1	Posible	Si	
Tropicamida	No			Si	1	Posible	No	
Verapamilo	Si	2	Probable- posible	Si	1	Posible	Si	

ND: no disponible

En la tabla 3 se resume la información procedente de las fichas técnicas españolas de los medicamentos identificados como relacionados con agravamiento de síntomas en miastenia grave en las búsquedas bibliográficas, el número de casos publicados entre los años 2007 y 2017 identificados en dichas búsquedas y la causalidad, ya que se revisaron los casos nuevos identificados en la actualización de la revisión y se estableció el nivel de causalidad mediante el algoritmo de Naranjo en cada caso publicado a partir del año 2007 (60).

Tabla 3. Revisión ficha técnica y casos posteriores al 2007 con nivel de causalidad (32).

Fármaco	Ficha técnica (apartado en el que se menciona agravamiento de miastenia gravis)	Nº casos entre 2007-2017	Causalidad >2007
Acetazolamida	No figura	0	
Alendronato(62)	No figura	1	Posible (1)
Aminoglucósidos	Ver por separado	0	
Amikacina	Precaución	0	
Amitriptilina	No figura	0	
Amoxicilina	No figura	0	
Ampicilina	No figura	0	
Anfetaminas	No figura	0	
Antibióticos aminoácidos (clindamicina)	Precaucion	0	
Atracurio	Precaución y reacción adversa (muy rara)	0	
Atropina	Precaución o contraindicación, según especialidad	0	
Azatioprina	Reacción adversa (muy rara)	0	
Azitromicina(63)	Precaución por exacerbación Reacción adversa	1	Probable (1)
Bacitracina	No figura	0	
Barbitúricos	No figura	0	
Benzodiazepinas	Contraindicación o precaución según especialidad	0	
Betabloqueantes (propranolol, oxprenolol, practolol, atenolol, labetalol, metoprolol, nadolol)	Precaución por exacerbación (propranolol) Reacción adversa (propranolol) Resto de betabloqueantes sin mención	0	
Buprenorfina	Contraindicación	0	
Butilescolamina	Contraindicación	0	
Carbamazepina	No figura	0	
Carnitina	Reacción adversa	0	
Carteolol oftálmico	Precaución y reacción adversa (frecuencia no conocida)	0	
Cefoxitina	Reacción adversa (frecuencia no conocida)	0	
Cetirizina(64)	No figura	1	Posible (1)

Fármaco	Ficha técnica (apartado en el que se menciona agravamiento de miastenia gravis)	Nº casos entre 2007-2017	Causalidad >2007
Ciprofloxacino(65)	Precaución por exacerbación. No figura en tópico Reacción adversa (muy rara)	4	Probable (2)- posible (2)
Cisatracurio	Precaución	0	
Cisplatino	No figura	0	
Claritromicina	Precaución por exacerbación	0	
Cloperastina	Precaución	0	
Cloroquina	Contraindicación y reacción adversa (rara)	0	
Codeina	Precaución	0	
Colistina	Contraindicación o precaución, según especialidad	0	
Contrastes iodados(66,67)	Figura en determinados contrastes	8	Probable (8)
Corticoides	Contraindicación, precaución o reacción adversa según especialidad.	2	Probable (1)- posible (1)
Diatrizoato de meglumina	No figura	0	
Dicloverina	Contraindicación	0	
Difenhidramina	Precaución	0	
Dipiridamol	Precaución	0	
Disopiramida(68)	Precaución por exacerbación	1	ND
Efedrina	Precaución	0	
Eletriptan	Reacción adversa (frecuente)	0	
Eritromicina	Precaución por exacerbación	0	
Estatinas(69-73)	No figura	10	Definida (4)- probable (6)
Estreptomina	No figura	0	
Estradiol	Reacción adversa (rara). No figura en todas las especialidades	0	
Etanercept(74,75)	No figura	2	Posible (2)
Etosuximida	No figura	0	
Ezetimiba(76)	No figura	1	Posible (1)
Fenilefrina	Precaución	0	

Fármaco	Ficha técnica (apartado en el que se menciona agravamiento de miastenia gravis)	Nº casos entre 2007-2017	Causalidad >2007
Fenitoína	No figura	0	
Fenotiazinas	Contraindicación	0	
Fentanilo	Precaución	0	
Fesoterodina	Contraindicación	0	
Fludarabina	No figura	0	
Fluorouracilo	Reacción adversa (muy rara)	0	
Gabapentina(77)	No figura	2	Posible (2)
Gemfibrozilo	Reacción adversa (rara). No en todas las especialidades	0	
Gentamicina	Precaución por exacerbación	0	
Glatirámero acetato	No figura	0	
Haloperidol	No figura	0	
Hidroxicloroquina (78,79)	Precaución	9	Probable (9)
Hidroxizina	Precaución	0	
Imipenem + cilastatina	Reacción adversa (muy rara)	0	
Imipramina	No figura	0	
Imiquimod(80)	No figura	1	ND
Interferon alfa (indicación oncológica)	No figura	0	
Interferon beta EM	Reacción adversa (sólo beta 1b)	0	
Interleukina-2 (aldesleukina)	Reacción adversa (poco frecuente)	0	
Ibitridol	Precaución por exacerbación	0	
Iodixanol	Precaución por exacerbación	0	x
Iohexol	Precaución por exacerbación	0	
Iomeprol	Precaución	0	
Iopamidol	Precaución por exacerbación	0	
Iopromida	Precaución por exacerbación	0	
Ioversol	No figura	0	

Fármaco	Ficha técnica (apartado en el que se menciona agravamiento de miastenia gravis)	Nº casos entre 2007-2017	Causalidad >2007
Ipilimumab(81,82)	Precauciones por producir MG	3	Probable (3)- posible (1)
Ipratropio bromuro	No figura	0	
Isoflurano	Precaución	0	
Levofloxacino(83)	Precaución y reacción adversa (rara)	3	Probable (3)
Levonorgestrel	No figura	0	
Lidocaína	Precaución	0	
Litio carbonato	No figura	0	
Magnesio(84–86)	Precaución por exacerbación (especialidades intravenosas). Contraindicado en oral	3	Probable (2)- posible (1)
Mequitazina	Precaución	0	
Mercaptopurina	Precaución	0	
Metacolina	Contraindicación	0	
Metimazol o tiamazol (87)	No figura	1	ND
Metocarbamol	Contraindicación	0	
Metotrexato parenteral	Reacción adversa (muy rara). Sólo figura en una especialidad en jeringa precargada.	0	
Modafinilo	Reacción adversa (poco frecuente)	0	
Moxifloxacino(88)	Precaución y reacción adversa (muy rara)	5	Posible (5)
Neomicina	No figura	0	
Nicotina	No figura	0	
Nisoldipino	Reacción adversa (poco frecuente)	0	
Nitrofurantoína	No figura	0	
Nitroprusiato	Reacción adversa (frecuencia no conocida)	0	
Nivolumab(89–91)	Precauciones (síndrome miasténico)	3	Probable (1)- posible (2)
Norfloxacino	Precaución y reacción adversa (muy rara). No figura en tópico ni en algún genérico.	0	
Ofloxacino	Precaución y reacción adversa (muy rara). No figura en tópico	0	
Paclitaxel	Reacción adversa (frecuente), no figura en todas las especialidades	0	

Fármaco	Ficha técnica (apartado en el que se menciona agravamiento de miastenia gravis)	Nº casos entre 2007-2017	Causalidad >2007
Peginterferon (indicación hepatitis crónica por VHC)(92-96)	No figura	6	Probable (3)- posible (3)
Penicilamina(97,98)	Precaución y reacciones adversas	2	Probable (2)
Petidina	Precaución	0	
Pirantel pamoato	No figura	0	
<b>Piridostigmina(99)</b>	Precaución por exceso dosis	1	Probable (1)
Polimixina	No figura	0	
Prednisona/metilprednisolona(100,101)	Precaución por exacerbación en metilprednisolona IV	2	ND
Procainamida	No disponible	0	
Propafenona	Contraindicación	0	
<b>Propifenazona</b>	Precaución	0	
Riluzol	No figura	0	
<b>Risedronato(102,103)</b>	Reacción adversa (frecuencia no conocida). No figura en todas las especialidades	2	Posible (2)
<b>Risperidona(104)</b>	No figura	1	Posible (1)
Ritonavir(105,106)	No figura	0	
<b>Rocuronio(107-109)</b>	Precaución	3	Definida (3)
Roxitromicina	Precaución	0	
Sevoflurano	Precaución	0	
<b>Solfenacina</b>	Contraindicación	0	
Succinilcolina	Precaución	0	
Sulfonamidas	No figura	0	
<b>Tacrolimus</b>	Reacción adversa (muy rara)	0	
Telitromicina	Contraindicación	0	x
Tetraciclinas	Contraindicación, precaución o reacción adversa (frecuencia no conocida) según la especialidad	0	
Timolol (oftálmico)	Precaución y reacción adversa (frecuencia no conocida)	0	
Tobramicina	Precaución	0	

Fármaco	Ficha técnica (apartado en el que se menciona agravamiento de miastenia gravis)	Nº casos entre 2007-2017	Causalidad >2007
Tolterodina	Contraindicación	0	
Torasemida	Precaución	0	
Toxina botulinica(110–113)	Contraindicación sólo especialidad con indicación estética. Precaución y reacción adversa en resto (frecuencia no conocida)	4	Probable (1)- posible (3)
Trihexifenidilo	No disponible en España. No figura en FDA	0	
Tropicamida	Precaución	0	
Trospio	Contraindicación	0	
Vacuna fiebre amarilla	Contraindicación	0	
Verapamilo	Precaución y reacción adversa (frecuencia no conocida). No figura en todas las especialidades	0	
Voriconazol(114)	No figura	1	Posible (1)
Zolpidem y zopiclona	Contraindicación	0	
Zuclopentixol	Precaución	0	

#### Añadidos tras actualización

ND: no disponible

FDA: Food and Drug Administration

**b. Actualización del listado de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas.**

Una vez reunida toda la información actualizada sobre cada fármaco, se calcularon los puntos obtenidos en cada caso según el sistema de clasificación diseñado ex profeso. Los resultados obtenidos se resumen en las tablas 4 a 11.

**Tabla 4. Fármacos con puntuación mayor de 5 (contraindicados). Grupo 1.**

Fármaco	casos totales	FT	MGFA	>2 CASOS	≤ 2 CASOS	CI FT	TOTAL PUNTOS
Cloroquina	17	1	1	2	0	5	9
Magnesio	3	1	1	2	0	5	9
Telitromicina	10	1	1	2	0	5	9
Benzodiazepinas	2	1	0	2	0	5	8
Corticoides	9	1	0	2	0	5	8
Buprenorfina	0	1	1	0	0	5	7
Colistina	0	1	1	0	0	5	7
Fenotiazinas	0	1	1	0	0	5	7
Metocarbamol	1	1	0	0	1	5	7
Propafenona	1	1	0	0	1	5	7
Tetraciclinas	0	1	1	0	0	5	7
Atropina	0	1	0	0	0	5	6
Butilescopolamina	0	1	0	0	0	5	6
Dicloclorina	0	1	0	0	0	5	6
Fesoterodina	0	1	0	0	0	5	6
Metacolina	0	1	0	0	0	5	6
Quinina	0	1	0	0	0	5	6
Solifenacina	0	1	0	0	0	5	6
Tolterodina	0	1	0	0	0	5	6
Zolpidem y zopiclona	0	1	0	0	0	5	6

Tabla 5. Fármacos con puntuación 4 (nivel alto de precaución). Grupo 2.

Fármaco	casos totales	FT	MGFA	>2 CASOS	≤ 2 CASOS	CI FT	TOTAL PUNTOS
Aminoglucósidos	16	1	1	2	0	0	4
Betabloqueantes (propranolol, oxprenolol, practolol, atenolol, labetalol, metoprolol, nadolol)	4	1	1	2	0	0	4
Carnitina	7	1	1	2	0	0	4
Ciprofloxacino	8	1	1	2	0	0	4
Contrastes iodados	8	1	1	2	0	0	4
Levofloxacino	3	1	1	2	0	0	4
Penicilamina	280	1	1	2	0	0	4
Timolol (oftálmico)	5	1	1	2	0	0	4
Toxina botulínica	4	1	1	2	0	0	4
Verapamilo	3	1	1	2	0	0	4

Tabla 6. Fármacos con puntuación 3 (nivel medio de precaución). Grupo 3.

Fármaco	casos totales	FT	MGFA	>2 CASOS	≤ 2 CASOS	CI FT	TOTAL PUNTOS
Atracurio	2	1	1	0	1	0	3
Azitromicina	2	1	1	0	1	0	3
Diatrizoato de meglumina	3	0	1	2	0	0	3
Eritromicina	4	1	0	2	0	0	3
Estatinas	16	0	1	2	0	0	3
Estreptomina	5	0	1	2	0	0	3
Fenitoína	5	0	1	2	0	0	3
Gabapentina	3	0	1	2	0	0	3
Hidroxicloroquina	9	1	0	2	0	0	3
Interferon alfa (indicación oncológica)	3	0	1	2	0	0	3
Interleukina-2	1	1	1	0	1	0	3
Ipilimumab	3	1	0	2	0	0	3
Litio carbonato	5	0	1	2	0	0	3
Moxifloxacino	5	1	0	2	0	0	3
Nivolumab	3	1	0	2	0	0	3
Peginterferon (indicación hepatitis crónica por VHC)	6	0	1	2	0	0	3
Prednisona/metilprednisolona	58	1	0	2	0	0	3
Procaínaamida	12	0	1	2	0	0	3
Rocuronio	3	1	0	2	0	0	3

Tabla 7. Fármacos con puntuación 2 (nivel bajo de precaución). Grupo 4. Parte 1.

Fármaco	casos totales	FT	MGFA	>2 CASOS	≤ 2 CASOS	CI FT	TOTAL PUNTOS
Acetazolamida	7	0	0	2	0	0	2
Ácido iotalámico	7	0	0	2	0	0	2
Amikacina	0	1	1	0	0	0	2
Antibióticos aminoácidos (clindamicina)	0	1	1	0	0	0	2
Carteolol	0	1	1	0	0	0	2
Cisatracurio	0	1	1	0	0	0	2
Cisplatino	1	0	1	0	1	0	2
Claritromicina	0	1	1	0	0	0	2
Codeína	0	1	1	0	0	0	2
Difenhidramina	0	1	1	0	0	0	2
Disopiramida	1	1	0	0	1	0	2
Estradiol	0	1	1	0	0	0	2
Fentanilo	0	1	1	0	0	0	2
Fludarabina	1	0	1	0	1	0	2
Gadolinio	1	0	1	0	1	0	2
Gentamicina	0	1	1	0	0	0	2
Glatirámero acetato	1	0	1	0	1	0	2
Imipenem + cilastatina	1	1	0	0	1	0	2
Interferon beta EM	0	1	1	0	0	0	2
lobitridol	0	1	1	0	0	0	2
Iodaxinol	0	1	1	0	0	0	2
Iohexol	0	1	1	0	0	0	2
lomeprol	0	1	1	0	0	0	2
lopamidol	0	1	1	0	0	0	2
lopromida	0	1	1	0	0	0	2

Tabla 8. Fármacos con puntuación 2 (nivel bajo de precaución). Grupo 4. Parte 2.

Fármaco	casos totales	FT	MGFA	>2 CASOS	≤ 2 CASOS	CI FT	TOTAL PUNTOS
Isoflurano	0	1	1	0	0	0	2
Levonorgestrel	2	0	1	0	1	0	2
Lidocaina	0	1	1	0	0	0	2
Nisoldipino	0	1	1	0	0	0	2
Norfloxacino	0	1	1	0	0	0	2
Ofloxacino	0	1	1	0	0	0	2
Petidiina	0	1	1	0	0	0	2
Piridostigmina	1	1	0	0	1	0	2
Riluzol	1	0	1	0	1	0	2
Risedronato	2	1	0	0	1	0	2
Roxitromicina	0	1	1	0	0	0	2
Sevoflurano	0	1	1	0	0	0	2
Succinilcolina	0	1	1	0	0	0	2
Tobramicina	0	1	1	0	0	0	2
Trihexifenidilo	1	0	1	0	1	0	2
Tropicamida	1	1	0	0	1	0	2

Tabla 9. Fármacos con puntuación 1 y 0 (no exentos de riesgos y sin evidencia). Grupos 5 y 6. Parte 1.

Fármaco	casos totales	FT	MGFA	>2 CASOS	≤ 2 CASOS	CI FT	TOTAL PUNTOS
Alendronato	1	0	0	0	1	0	1
Amitriptilina	0	0	1	0	0	0	1
Amoxicilina	1	0	0	0	1	0	1
Ampicilina	2	0	0	0	1	0	1
Anfetaminas	0	0	1	0	0	0	1
Azatioprina	0	1	0	0	0	0	1
Barbitúricos	0	0	1	0	0	0	1
Betaxolol (oftálmico)	0	0	1	0	0	0	1
Carbamazepina	0	0	1	0	0	0	1
Cefoxitina	0	1	0	0	0	0	1
Cetirizina	1	0	0	0	1	0	1
Cloperastina	0	1	0	0	0	0	1
Dipiridamol	0	1	0	0	0	0	1
Ecotiofato	0	1	0	0	0	0	1
Efedrina	0	1	0	0	0	0	1
Eletriptan	0	1	0	0	0	0	1
Etanercept	2	0	0	0	1	0	1
Etosuximida	0	0	1	0	0	0	1
Ezetimiba	1	0	0	0	1	0	1
Fenilefrina	0	1	0	0	0	0	1
Fluorouracilo	0	1	0	0	0	0	1
Gemfibrozilo	0	1	0	0	0	0	1
Haloperidol	0	0	1	0	0	0	1
Hidroxizina	0	1	0	0	0	0	1

Tabla 10. Fármacos con puntuación 1 y 0 (no exentos de riesgos y sin evidencia). Grupos 5 y 6. Parte 2.

Fármaco	casos totales	FT	MGFA	>2 CASOS	≤ 2 CASOS	CI FT	TOTAL PUNTOS
Imipramina	0	0	1	0	0	0	1
Imiquimod	1	0	0	0	1	0	1
Ioversol	0	0	1	0	0	0	1
Ipratropio bromuro	2	0	0	0	1	0	1
Mequitazina	0	1	0	0	0	0	1
Mercaptopurina	0	1	0	0	0	0	1
Metimazol	1	0	0	0	1	0	1
Metotrexato parenteral	0	1	0	0	0	0	1
Modafinilo	0	1	0	0	0	0	1
Neomicina	0	0	1	0	0	0	1
Nicotina	1	0	0	0	1	0	1
Nitrofurantoína	0	0	1	0	0	0	1
Nitroprusiato	0	1	0	0	0	0	1
Paclitaxel	0	1	0	0	0	0	1
Pirantel pamoato	1	0	0	0	1	0	1
Polimixina	0	0	1	0	0	0	1
Propifenazona	0	1	0	0	0	0	1
Quinidina	0	1	0	0	0	0	1
Risperidona	1	0	0	0	1	0	1
Ritonavir	0	0	1	0	0	0	1
Sulfonamidas	0	0	1	0	0	0	1
Tacrolimus	0	1	0	0	0	0	1
Torasemida	0	1	0	0	0	0	1
Trimetadiona	0	1	0	0	0	0	1

Tabla 11. Fármacos con puntuación 1 y 0 (no exentos de riesgos y sin evidencia). Grupos 5 y 6. Parte 3.

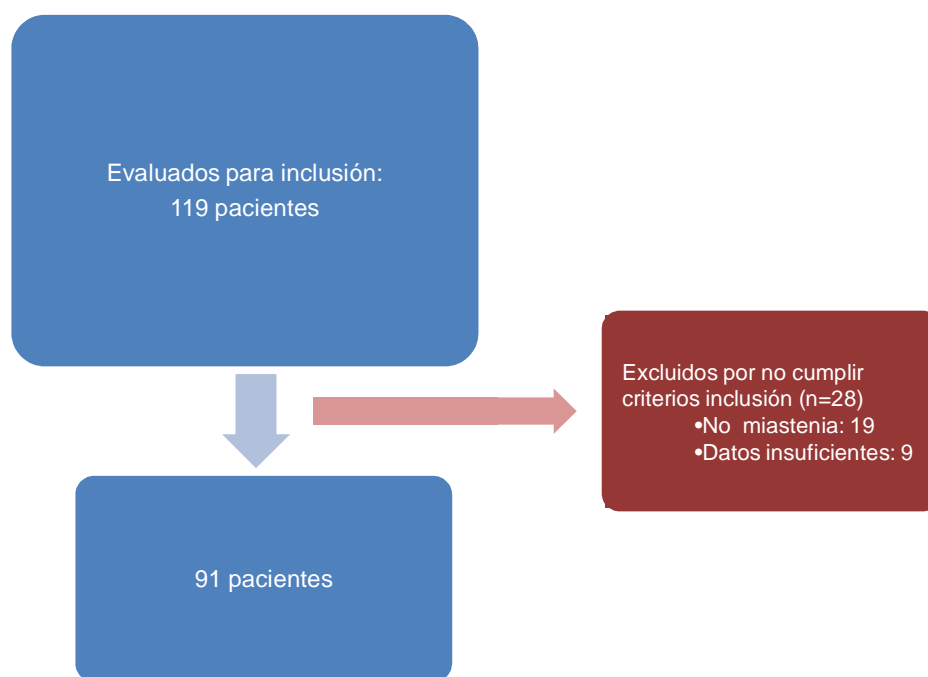
Fármaco	casos totales	FT	MGFA	>2 CASOS	≤ 2 CASOS	CI FT	TOTAL PUNTOS
Trospio	0	1	0	0	0	0	1
Vacuna fiebre amarilla	0	1	0	0	0	0	1
Voriconazol	1	0	0	0	1	0	1
Zuclopentixol	0	1	0	0	0	0	1
Bacitracina	0	0	0	0	0	0	0
Bretilio	0	0	0	0	0	0	0
Proparacaína	0	0	0	0	0	0	0
Trimetofano	0	0	0	0	0	0	0

A efectos de este estudio consideramos también fármacos relacionados con agravamientos de miastenia gravis quinolonas, aminoglucósidos, corticoides y tetraciclinas por vía oftálmica al poder existir paso a vía sistémica, sin embargo se clasificaron en el grupo con puntuación igual a 1, ya que no existe información al respecto ni en fichas técnicas ni en la bibliografía revisada.

En general, a pesar de este sistema de puntuación que pretende clasificar la posible relación de distintos fármacos con agravamiento de síntomas en pacientes con miastenia gravis según la evidencia disponible en la literatura y en las fichas técnicas, se debe monitorizar a todo paciente con miastenia que inicie un nuevo tratamiento, ya que este sistema de clasificación se ha establecido a nivel de investigación y no pretende servir como recomendación generalizada en el seguimiento en práctica clínica diaria de pacientes con la enfermedad.

**c. Descripción de la cohorte de pacientes incluida en el estudio.**

Para poder describir el consumo de fármacos y la tasa de exacerbaciones, procedimos a la localización de la cohorte de estudio. Para ello, con código del sistema de Clasificación Internacional de Enfermedad 9ª y/o 10ª edición correspondiente a miastenia grave y posterior revisión de los diagnósticos, se incluyeron 91 pacientes con diagnóstico confirmado de miastenia gravis y seguidos en la consulta de Neurología del Hospital General Universitario de Alicante. Este proceso se resume en el diagrama de flujo de la figura 9.



**Figura 9. Diagrama de flujo de pacientes incluidos**

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se resumen en la tabla 12.

**Tabla 12. Características de la cohorte de pacientes incluidos en el estudio (N=91).**

<b>Variable</b>	<b>Número de pacientes/mediana</b>	<b>Porcentaje/Rango intercuartílico (RIC)</b>
<b>Edad (años)</b>	63,04	19,81
<b>Sexo</b>		
Mujeres	46	50,55%
Hombres	45	49,45%
<b>Edad al diagnóstico (años)</b>	61,34	25,07
<b>Tiempo de evolución (meses)</b>	7,07	45,63
<b>Tipo de miastenia al diagnóstico</b>		
Ocular	41	45,05%
Generalizada	50	54,95%
<b>Anticuerpos antirreceptor de acetilcolina</b>		
Si	62	68,13%
No	29	31,87%
<b>Anticuerpos antiMuSK</b>		
Si	2	2,20%
No	89	97,8%
<b>Control sintomático en última consulta*</b>		
Bueno	78	85,71%
Malo	13	14,28%
<b>Máxima clasificación MGFA alcanzada durante estudio</b>		
Asintomático	5	5,49%
I	21	23,08%
IIa	5	5,49%
IIb	34	37,36%
IIIa	3	3,30%
IIIb	15	16,48%
IVa	0	0%
IVb	8	8,79%
V	0	0%

<b>Variable</b>	<b>Número de pacientes/mediana</b>	<b>Porcentaje/Rango intercuartílico (RIC)</b>
<b>Timectomía</b>		
Si	18	19,78%
No	73	80,22%
<b>Patología del timo</b>		
Timoma	9	9,89%
Hiperplasia tímica	5	5,49%
Ninguno	6	6,59%
Desconocido	71	78,02%
<b>Tratamiento para miastenia grave durante el periodo de estudio</b>		
Sin tratamiento	0	0%
Corticosteroides	59	64,84%
Piridostigmina	86	94,51%
Immunosupresores	60	65,93%
Azatioprina	43	47,25%
Micofenolato	27	29,67%
Ciclosporina	6	6,59%
Tacrolimus	5	5,49%
Metotrexato	4	4,40%
Ciclosfosfamida	1	1,10%
Rituximab	11	12,09%
<b>Tratamientos especiales</b>	4	4,49%
Ninguno	66	72,53%
Plasmaféresis	2	3,5%
Inmunoglobulina intravenosa	25	27,47%
<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>	62,77	58,94
<b>Exitus</b>	5	5,49%
<b>Ingresos por cualquier causa</b>	32	35,16%

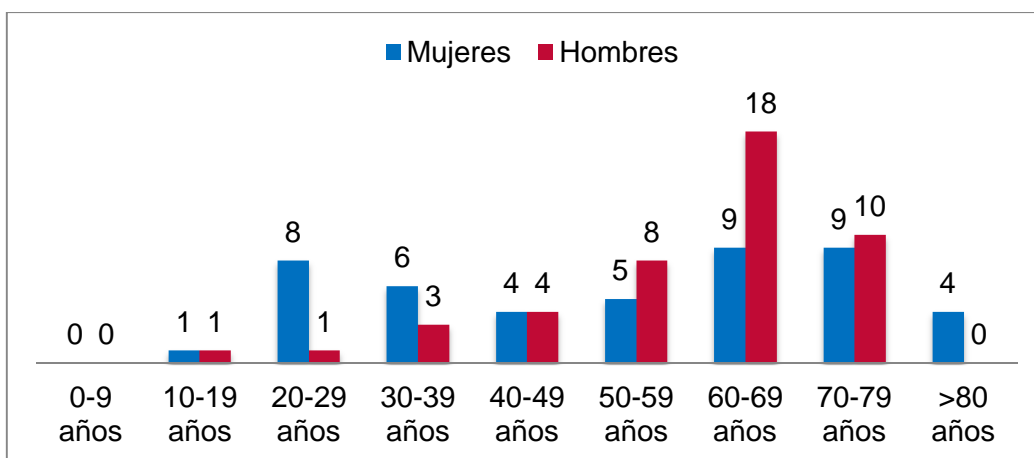
MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America

\*Control sintomático definido como bueno (clase MGFA IIa o menor) o malo (clase MGFA IIb o mayor)

La única variable con datos perdidos fue la clasificación MGFA en el momento del diagnóstico (datos no disponible en 10 pacientes (10,99%)).

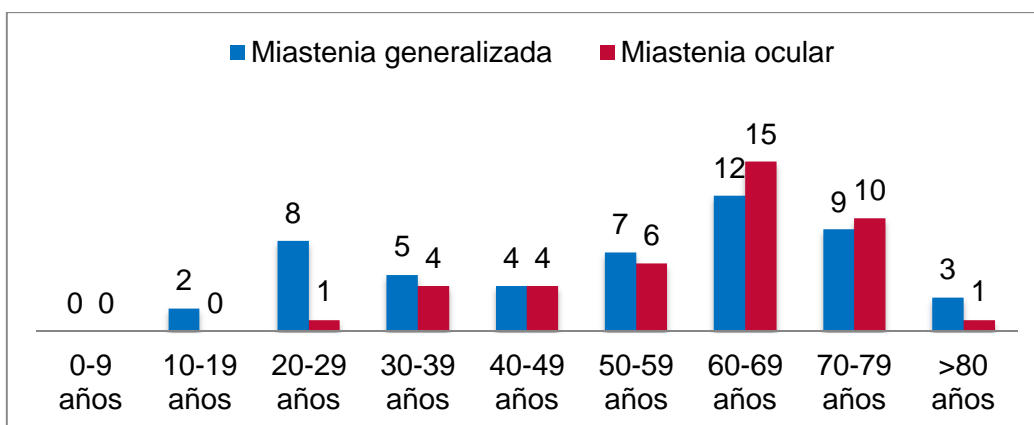
La distribución de la edad al diagnóstico en función del sexo se resume en el gráfico 1, pudiendo observarse un primer pico de incidencia entre los 20-39 años con predominancia de mujeres, y un segundo pico de incidencia entre los 60-69 años con predominancia de hombres.

**Gráfico 1. Edad al diagnóstico según sexo**



La distribución de la edad al diagnóstico según forma clínica o tipo de diagnóstico está representada en el gráfico 2. Aquí vemos una predominancia clara de miastenia gravis generalizada en edades tempranas (10-29 años), y una ligera predominancia de formas oculares a partir de los 50 años de edad al diagnóstico.

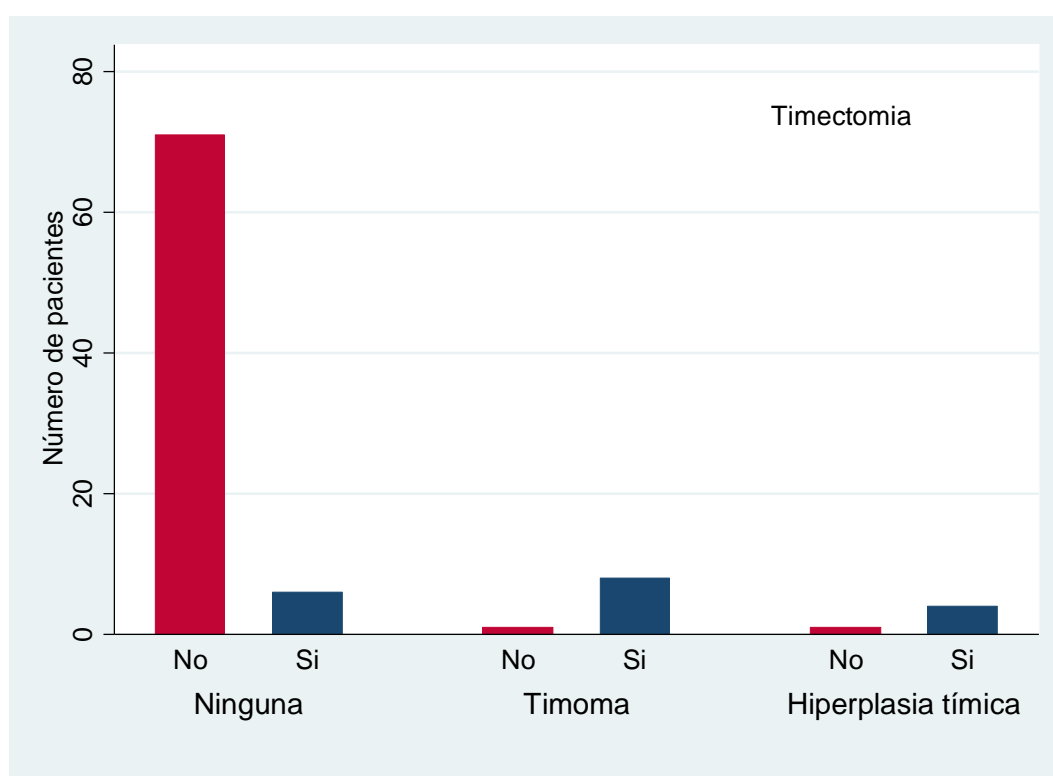
**Gráfico 2. Edad al diagnóstico según forma clínica**



Como observamos en el gráfico 3, todos los pacientes con timoma excepto uno fueron timectomizados. El paciente con timoma sin timectomizar fue un hombre de 51 años de edad al diagnóstico, con diagnóstico de miastenia grave ocular y tiempo de seguimiento de 390 días.

Entre los pacientes timectomizados se diagnosticó hiperplasia tímica en 4 (22,22% del total de pacientes timectomizados).

**Gráfico 3. Presencia de timoma o hiperplasia tímica en pacientes con o sin timectomía.**



El criterio para timectomía establecido en el Servicio de Neurología correspondió al establecido por la guía del año 2010 de la European Federation of Neurological Societies (18), diagnóstico de miastenia gravis generalizada y menos de 60 años o tener un timoma. En el caso de pacientes con la forma ocular se contempló la cirugía en el caso de precisar inmunosupresores y tener menos de 60 años.

#### ***d. Consumo de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas.***

Antes de proceder a la descripción del consumo de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas en nuestra cohorte de pacientes excluimos del listado a amoxicilina, al ser un antibiótico muy frecuentemente prescrito pero con muy poca evidencia de relación con exacerbación, (ningún caso publicado a partir del 2007 ni advertencias en ficha técnica). También excluimos fármacos utilizados en el control de miastenia gravis como inmunosupresores pero con asociación en la literatura con exacerbaciones. Y por último incluimos en el grupo 4 corticoides orales no utilizados en el tratamiento de la miastenia gravis, es decir, prescritos para comorbilidades.

De los 91 pacientes incluidos en el estudio, tan sólo 5 no estuvieron expuestos a un fármacos relacionados con exacerbaciones de miastenia durante el periodo de estudio (7 años y un mes). Al 94,51% de los pacientes se les prescribió al menos uno de estos medicamentos. La mediana de fármacos relacionados con agravamientos por paciente fue de 6 durante el periodo de estudio (RIC 6, máximo 25, mínimo 1).

Cincuenta y un pacientes tuvieron al menos una prescripción de un fármaco con contraindicación en miastenia grave en su ficha técnica (56,04%), mediana de 1 medicamento contraindicado durante el periodo de estudio (RIC 1, máximo 6, mínimo 1).

En el gráfico 4 se resume la distribución de número de pacientes con prescripciones de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas de miastenia gravis según el grupo terapéutico ATC.

**Gráfico 4. Distribución de prescripciones de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas de miastenia grave por grupo terapéutico**

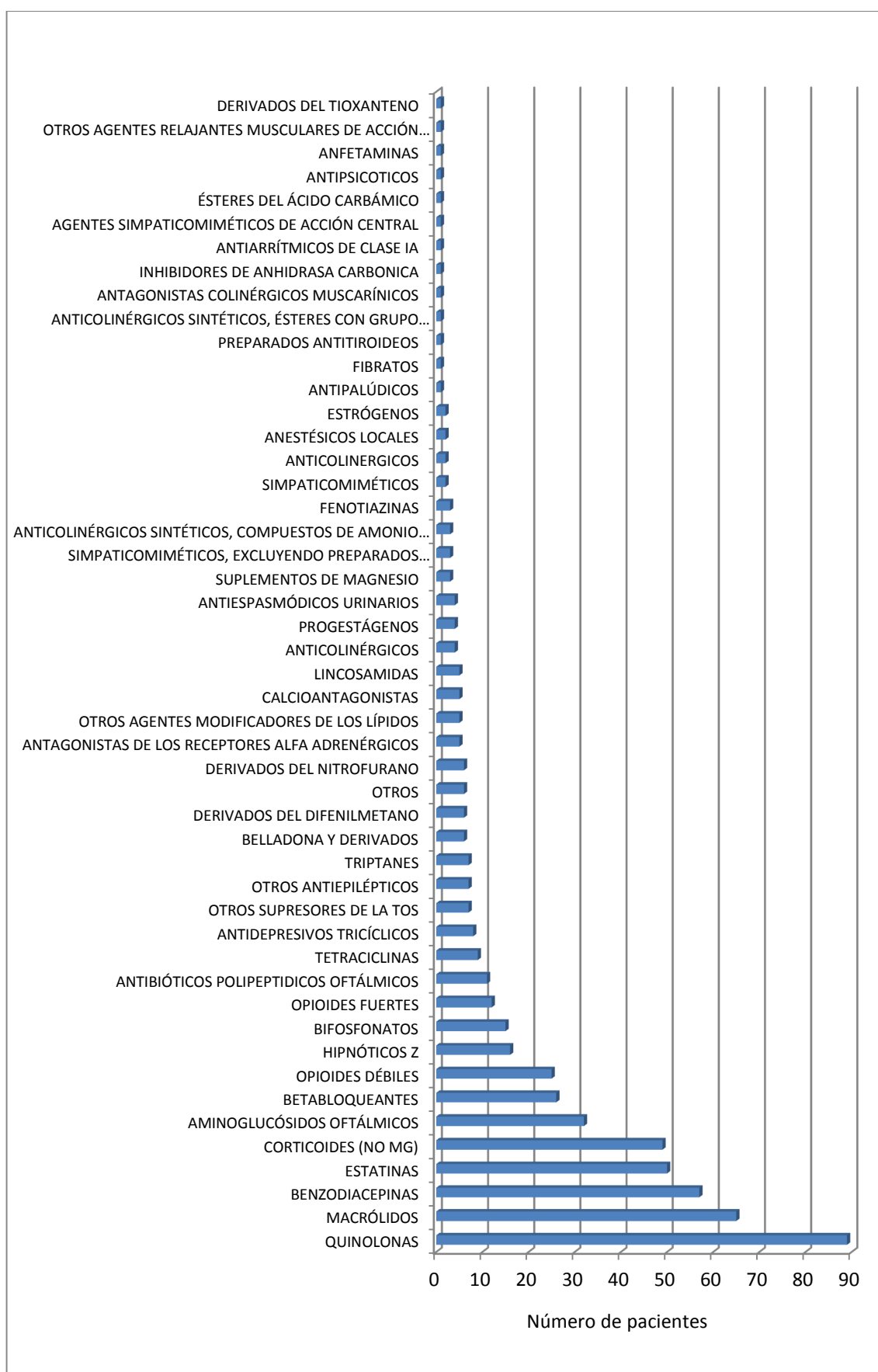
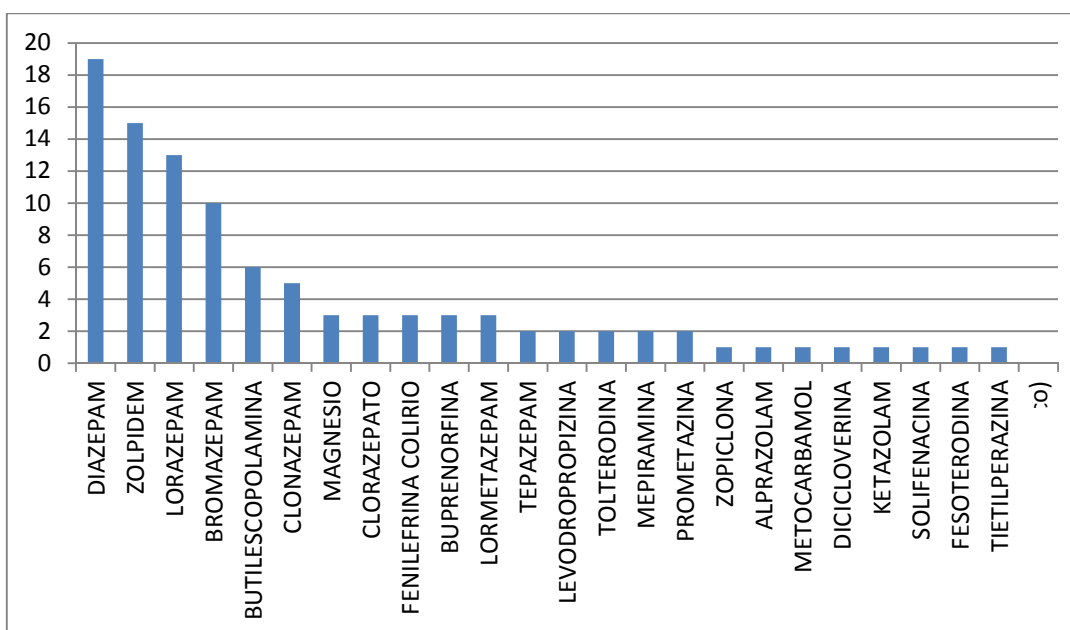




Gráfico 5. Número de pacientes con fármacos de grupo de precaución 1 (contraindicados).



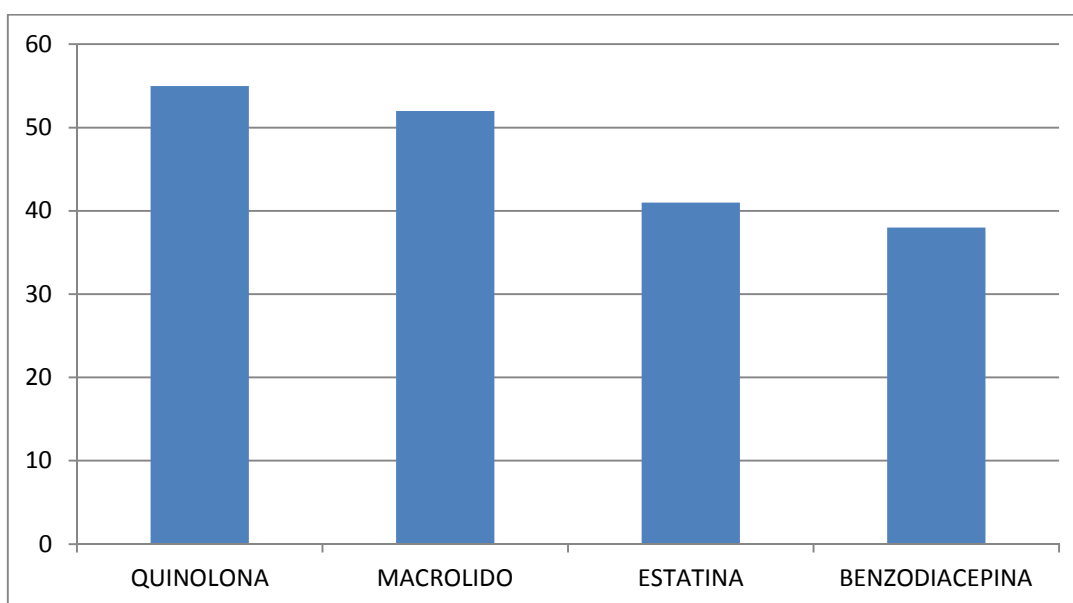
Los fármacos contraindicados más frecuentes fueron diazepam (20,88%), zolpidem (16,48%), lorazepam (14,29%) y bromazepam (10,99%) (ver gráfico 5). Con una mediana de tiempo de exposición al fármaco de 29 días en el caso del diazepam (RIC 187,75), para zolpidem 452 días (RIC 654), para lorazepam 73,5 días (RIC 962), para bromazepam 73,5 días (RIC 167,75).

Los grupos terapéuticos según el sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química contraindicados prescritos en los pacientes durante el periodo de estudio fueron benzodiacepinas (41,76% pacientes, mediana de exposición 244,5 días, RIC=787,25), hipnóticos Z (17,58% pacientes, mediana de exposición 535,5 días, RIC=882,75), belladona y derivados (6,59% pacientes, mediana exposición 10 días, RIC=9,5 días), antagonista colinérgico muscarínico (1,1%, tiempo exposición 41 días, RIC=0), antiespasmódico urinario (3,3% pacientes, mediana exposición 24 días, RIC=1269,5), ésteres del ácido carbámico (1,1%, tiempo exposición 5 días, RIC=0), fenotiazinas (3,3% pacientes, mediana de exposición 15 días, RIC=9,5), opioides fuertes (3,3% pacientes, mediana de exposición 29 días, RIC=948), simpaticomiméticos oftálmicos (3,3% pacientes, mediana de exposición 1 día, RIC=40,5) y suplementos de magnesio (3,3% pacientes, mediana de exposición 27 días, RIC=9,5)

Los cuatro grupos terapéuticos de fármacos relacionados con agravamientos de miastenia gravis más frecuentemente prescritos fueron quinolonas (60,44% de los

pacientes), macrólidos (57,14%), estatinas (45,05%) y benzodiacepinas (41,76%) (ver gráfico 6). Con unas medianas de exposición de 4 días para macrólidos (RIC 6,25), 15 días para quinolonas (RIC 33), 853 días en el caso de estatinas (RIC 1448) y 244,5 días para benzodiacepinas (RIC 787,25).

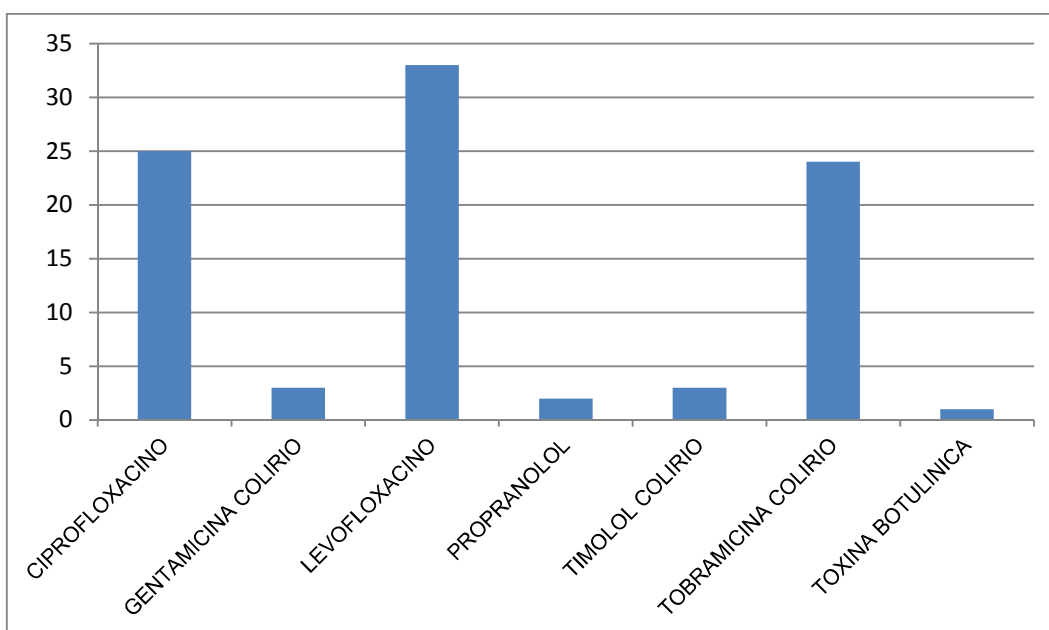
**Gráfico 6. Número de pacientes con prescripción de los 4 grupos de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas más frecuentes.**



Los principios activos más frecuentemente prescritos fueron azitromicina (50,55%), levofloxacino (36,26%), atorvastatina (31,86%), ciprofloxacino (27,47%) y codeína (27,47%). Las medianas de exposición fueron de 2,5 días en caso de azitromicina (RIC 4), 9 días para levofloxacino (RIC 12), 828 días en el caso de atorvastatina (RIC 1525), 9 días para ciprofloxacino (RIC 13) y 13 días en el caso de codeína (RIC 11).

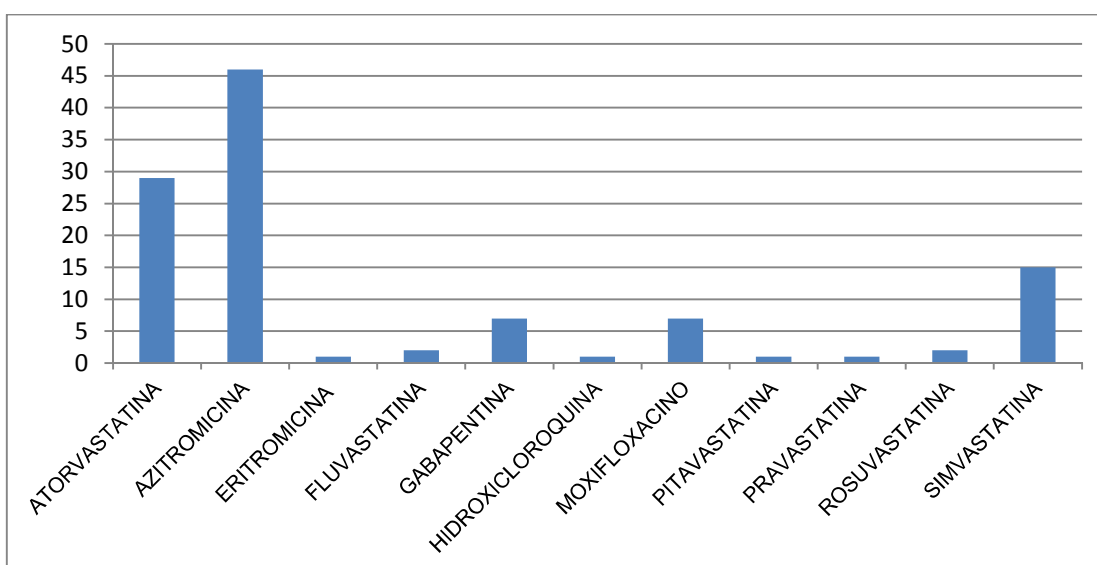
Al 61,54% de los pacientes (56 pacientes) se les prescribió al menos 1 fármaco clasificado en el grupo 2 (nivel alto de precaución). Un fármaco fue prescrito en 30 pacientes, 2 en 16 pacientes, 3 en 7 pacientes y 4 en 2 pacientes. En el gráfico 7 se resume el número de pacientes con prescripciones de fármacos clasificados en el grupo 2 por principio activo.

**Gráfico 7. Número de pacientes con prescripción de fármacos del grupo 2 de precaución por principio activo.**



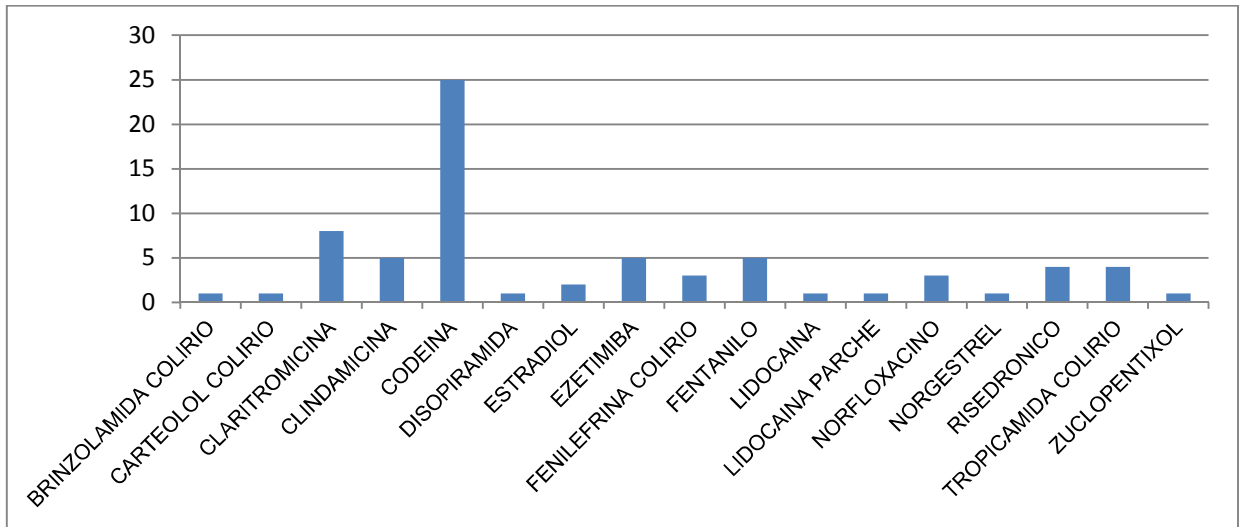
Al 72,53% de los pacientes (66 pacientes) se les prescribió al menos 1 fármaco clasificado en el grupo 3 (nivel medio de precaución). En 31 pacientes se prescribió 1 fármaco del grupo 3, en 27 pacientes 2 fármacos, en 5 pacientes 3 fármacos y en 3 pacientes 4 fármacos. En el gráfico 8 se resume el número de pacientes con prescripciones de fármacos clasificados en el grupo 3 por principio activo.

**Gráfico 8. Número de pacientes con prescripción de fármacos del grupo 3 de precaución por principio activo.**



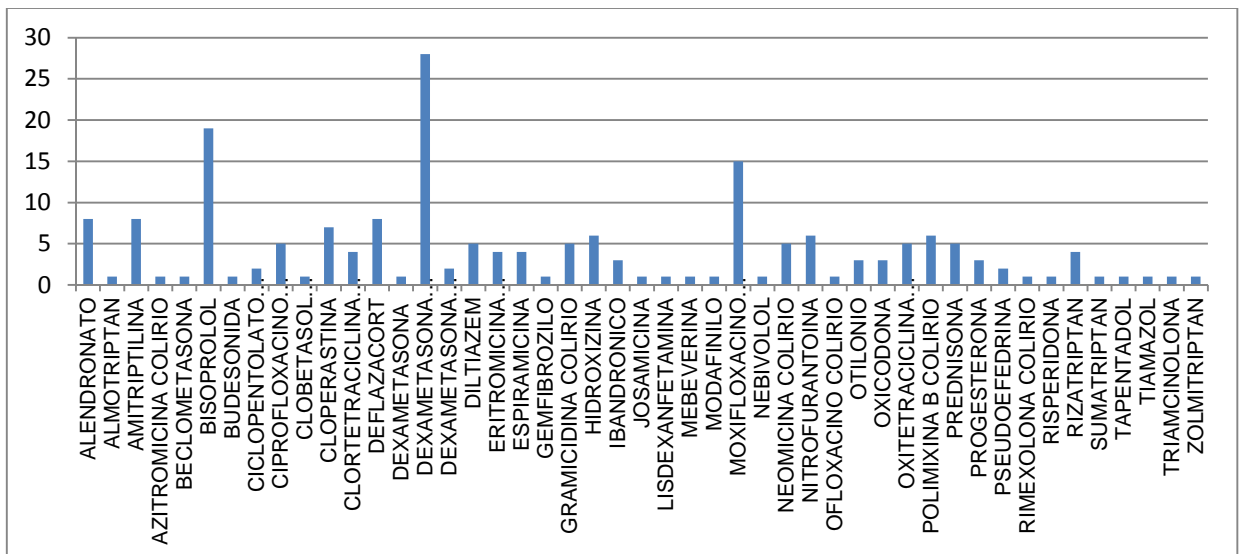
Al 49,45% de los pacientes (45) se les prescribió al menos 1 fármaco clasificado en el grupo 4 (nivel bajo de precaución). A 27 pacientes se les prescribió 1 fármaco, a 12 pacientes 2 fármacos, a 4 pacientes 3 fármacos y a 2 pacientes 4 fármacos. En el gráfico 9 se resume el número de pacientes con prescripciones de fármacos clasificados en el grupo 4 por principio activo.

**Gráfico 9. Número de pacientes con prescripción de fármacos del grupo 4 de precaución por principio activo.**



En el gráfico 10 se resume el número de pacientes con prescripciones de fármacos clasificados en los grupos 5 y 6 de precaución por principio activo.

**Gráfico 10. Número de pacientes con prescripción de fármacos del grupo 5 y 6 de precaución por principio activo.**



**e. Episodios de exacerbación y tasa anual de incidencia.**

Durante el periodo de estudio 50 de los 91 pacientes incluidos (54,95%) tuvieron al menos un episodio de agravamiento de los síntomas de la miastenia grave, contabilizándose un total de 145 episodios de agravamiento y siendo la tasa de incidencia anualizada (número de episodios de agravamiento por persona y año) de 0,35 (IC95% 0,30 a 0,41) durante el periodo de estudio. Vemos en la tabla 13 la distribución de pacientes según el número de episodios de agravamiento sufridos durante el periodo de estudio.

**Tabla 13. Número de episodios de agravamiento (frecuencia)**

<b>Número de episodios de agravamiento</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>0</b>	41	45,05
<b>1</b>	17	18,68
<b>2</b>	16	17,58
<b>3</b>	5	5,49
<b>4</b>	4	4,40
<b>5</b>	2	2,20
<b>6</b>	1	1,10
<b>7</b>	1	1,10
<b>9</b>	1	1,10
<b>10</b>	1	1,10
<b>12</b>	2	2,20
<b>TOTAL</b>	91	

De estas 145 exacerbaciones 48 fueron graves, tasa anual de incidencia de 0,12 exacerbaciones graves por persona y año (IC 95% 0,09 - 0,15). 18 pacientes experimentaron al menos 1 episodio grave durante el estudio. Recogemos en la tabla 14 la distribución de pacientes según el número de episodios de agravamiento graves sufridos durante el periodo de estudio.

**Tabla 14. Número de episodios de agravamiento graves (frecuencia)**

<b>Número de episodios de agravamiento graves</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>0</b>	73	80,22
<b>1</b>	7	7,69
<b>2</b>	6	6,59
<b>3</b>	2	2,20
<b>6</b>	1	1,10
<b>7</b>	1	1,10
<b>10</b>	1	1,10
<b>TOTAL</b>	91	

Calculando la tasa anualizada de exacerbaciones según el diagnóstico encontramos que entre los 41 pacientes con miastenia gravis ocular fue 0,20 (IC 95% 0,15-0,28), con 19 pacientes con miastenia ocular con al menos 1 episodio de agravamiento. Y la tasa de incidencia anual de exacerbaciones graves fue 0,02 (IC 95% 0,01-0,06) (en 3 pacientes).

En el caso de los 50 pacientes con forma generalizada la tasa de incidencia anual de agravamientos fue de 0,48 (IC 95% 0,40-0,58), con 31 pacientes con al menos 1

exacerbación, y para eventos graves de 0,20 (IC 95% 0,15-0,26) (15 pacientes con al menos 1 agravamiento grave).

Entre aquellos pacientes timentomizados, la tasa anualizada de incidencia de episodios de agravamiento fue de 0,66 (IC95% 0,51 a 0,84) (12 pacientes con al menos 1 episodio).

La tasa de incidencia anualizada de exacerbaciones en pacientes sin timentomía fue de 0,26 (IC95% 0,21 a 0,32) (38 pacientes con al menos una exacerbación).

#### ***f. Causas de exacerbación.***

Los neurólogos responsables de los pacientes encontraron como causas de dichas exacerbaciones: 59,31% por causa desconocida, 17,25% achacadas a una infección, 16,55% a dosis insuficientes de tratamiento para el control de la enfermedad (por omisión o por no haber alcanzado la dosis diana), el 4,14% por un fármaco relacionado con agravamientos, un 2,76% debidas a estrés o ansiedad y un 3,45% por otra causa. Teniendo en cuenta que en 3,45% de los casos tuvo causa mixta (por al menos dos motivos).

En cuanto a las causas atribuidas a los episodios graves de exacerbación de miastenia grave se contabilizaron un 68,75% de causa desconocida, 16,67% por dosis insuficiente, 10,64% por infección, ninguna por fármacos relacionados con exacerbaciones, estrés o ansiedad y un 6,25% por otra causa. Teniendo en cuenta que 1 evento grave fue achacado a dos causas.

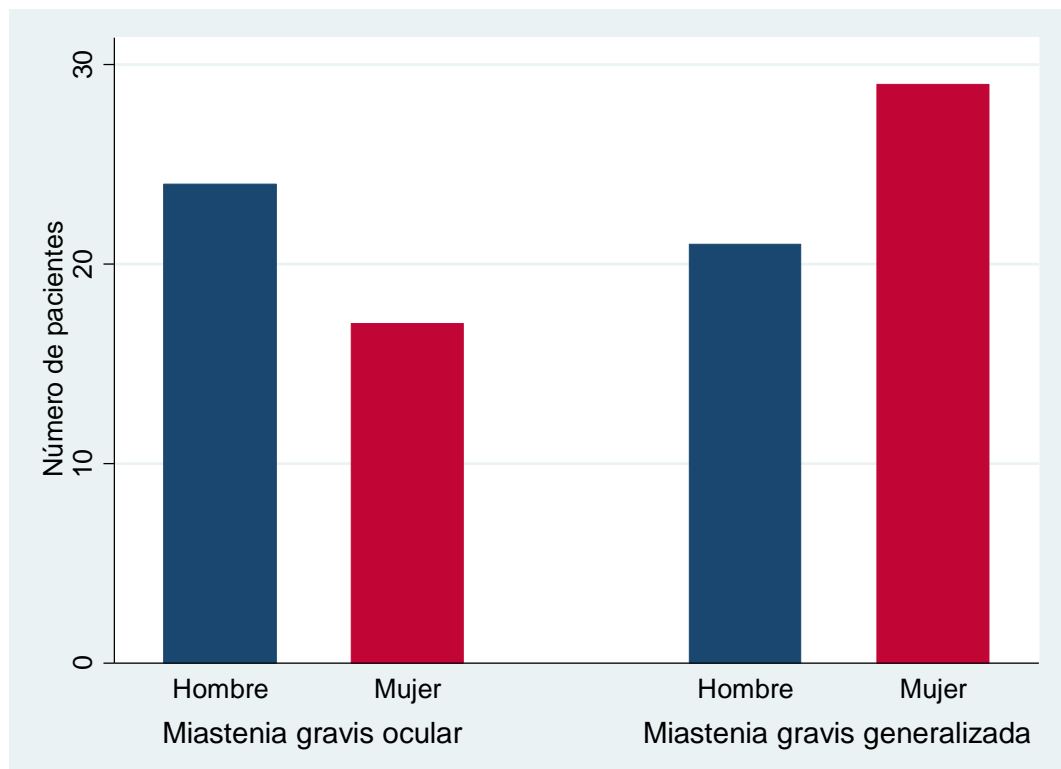
### g. Caracterización de la cohorte según tipo de miastenia gravis.

Para explorar posibles relaciones entre las distintas variables recogidas en el estudio y la aparición de episodios de agravamiento y para una mejor caracterización de la cohorte de pacientes incluida, se estudió la distribución de dichas variables entre los pacientes según el tipo de miastenia gravis y según el número de episodios de agravamiento (sin episodios de agravamiento, con 1 episodio de agravamiento o con 2 o más exacerbaciones).

#### Distribución de variables en función del tipo de miastenia grave:

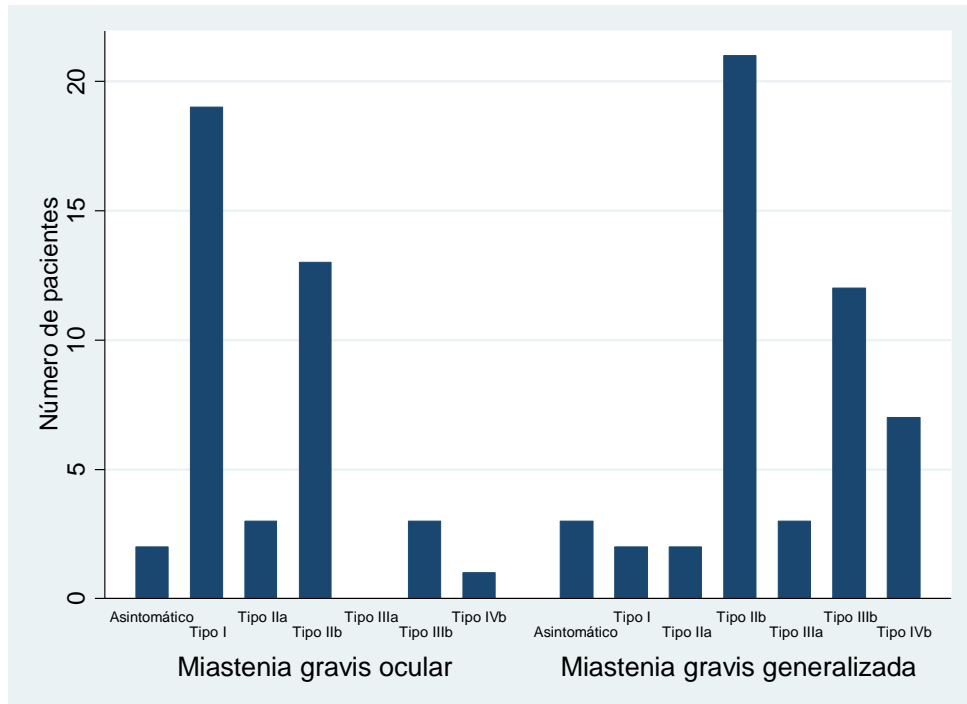
En el gráfico 11 se recoge la distribución pacientes por tipo de miastenia grave según el sexo, con predominancia de hombres con formas oculares, y mujeres con formas generalizadas.

Gráfico 11. Sexo



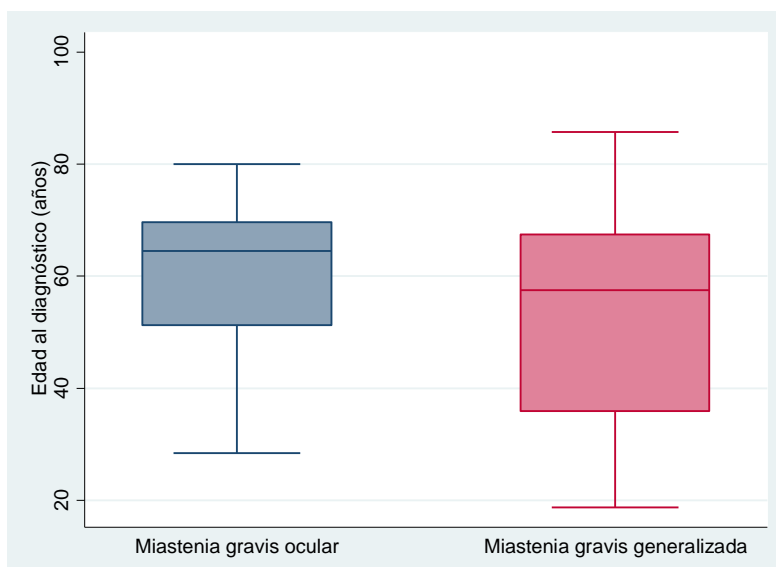
En el gráfico 12 está representada la distribución de la clase MGFA máxima alcanzada durante el periodo de estudio según el tipo de miastenia gravis. Destaca un mayor número de pacientes con clasificación IIb o superior con formas generalizadas.

Gráfico 12. Clase MGFA máxima alcanzada



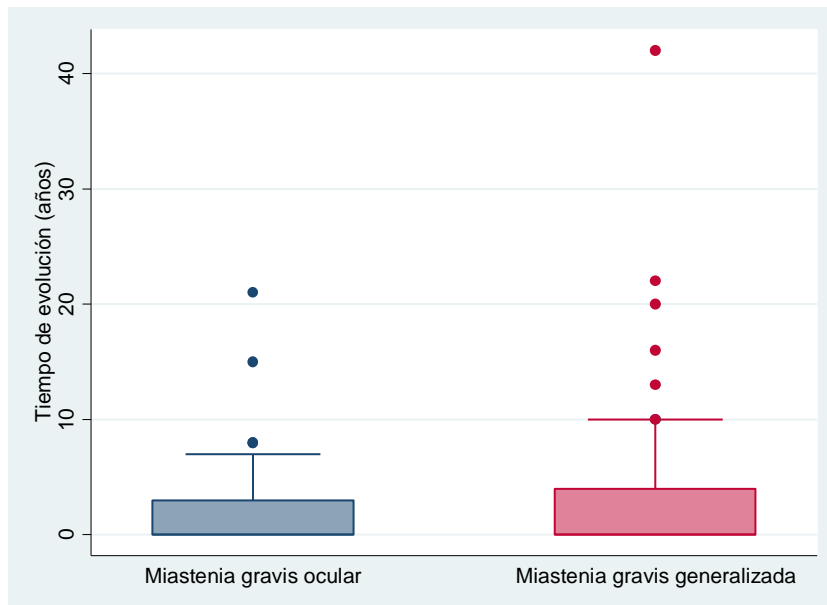
El gráfico 13 resume la mediana de edad al diagnóstico según el tipo de miastenia gravis.

Gráfico 13. Edad al diagnóstico



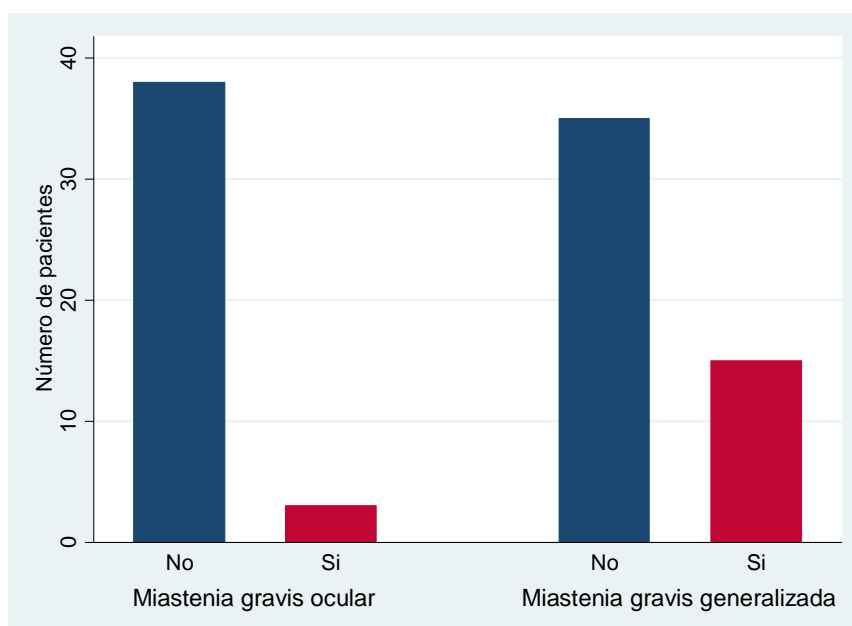
En el gráfico 14 podemos ver la mediana de tiempo de evolución de la enfermedad según el tipo de miastenia gravis.

**Gráfico 14. Tiempo de evolución**



En el gráfico 15 se resume la distribución de pacientes timectomizados o no según el tipo de miastenia gravis. Observamos un aumento de formas generalizadas entre los pacientes timectomizados.

**Gráfico 15. Timectomía**

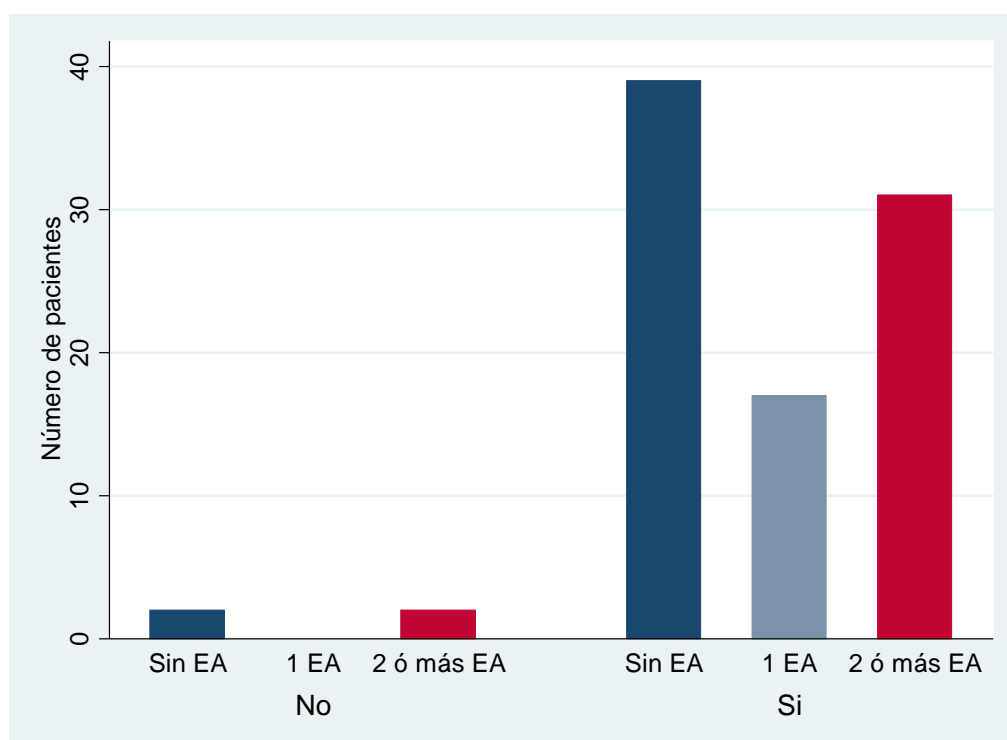


#### ***h. Caracterización de la cohorte según número de episodios de agravamiento.***

Distribución de variables en función del número de agravamientos sufridos (sin episodios, con 1 episodio y con 2 ó más episodios):

Continuando con la caracterización de los pacientes según el número de exacerbaciones durante el periodo de estudio, en el gráfico 16 podemos ver la distribución de pacientes por número de episodios de agravamiento según la prescripción de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas durante el estudio.

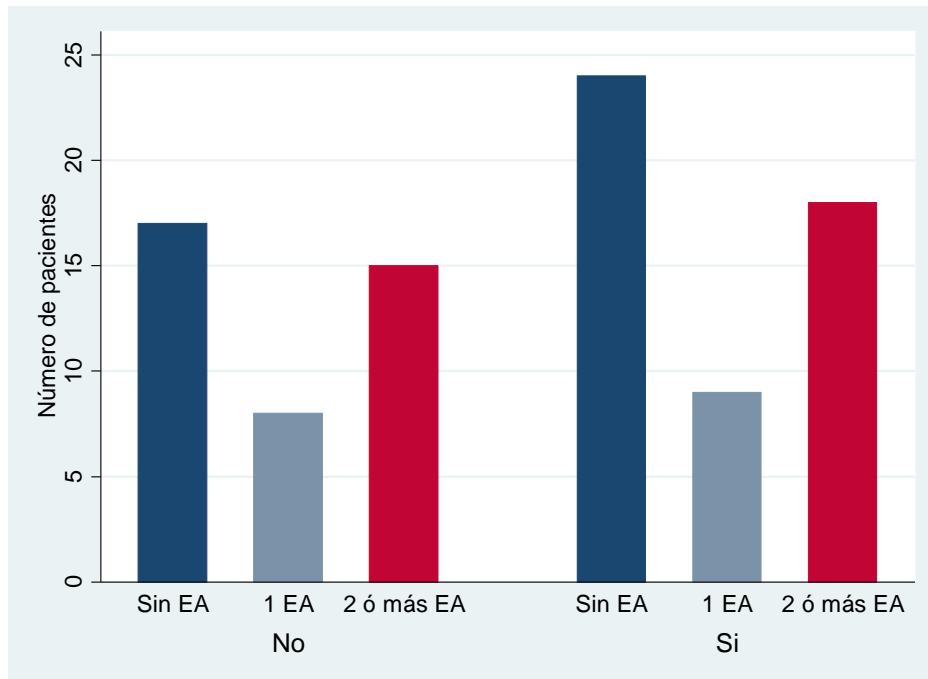
**Gráfico 16. Fármacos relacionados con agravamiento de síntomas**



\*EA: episodios de agravamiento

El gráfico 17 resume la distribución de pacientes según el número de episodios de exacerbación en función de la prescripción o no de fármacos clasificados como contraindicados en el estudio.

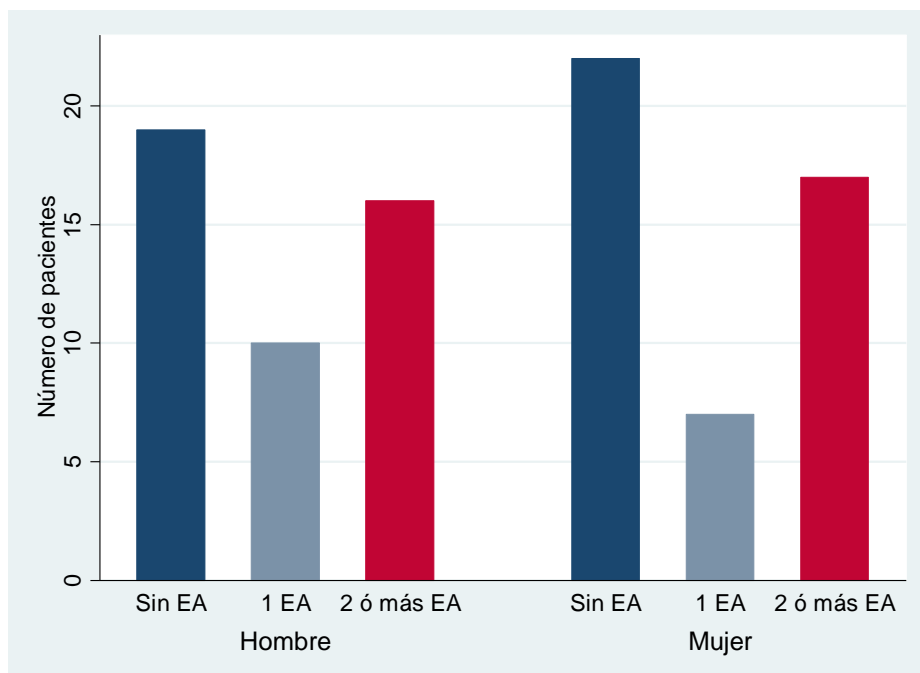
Gráfico 17. Fármacos del grupo 1 (contraindicados).



\*EA: episodios de agravamiento

En el gráfico 18 podemos ver la distribución de pacientes según el número de episodios de exacerbación en función del sexo.

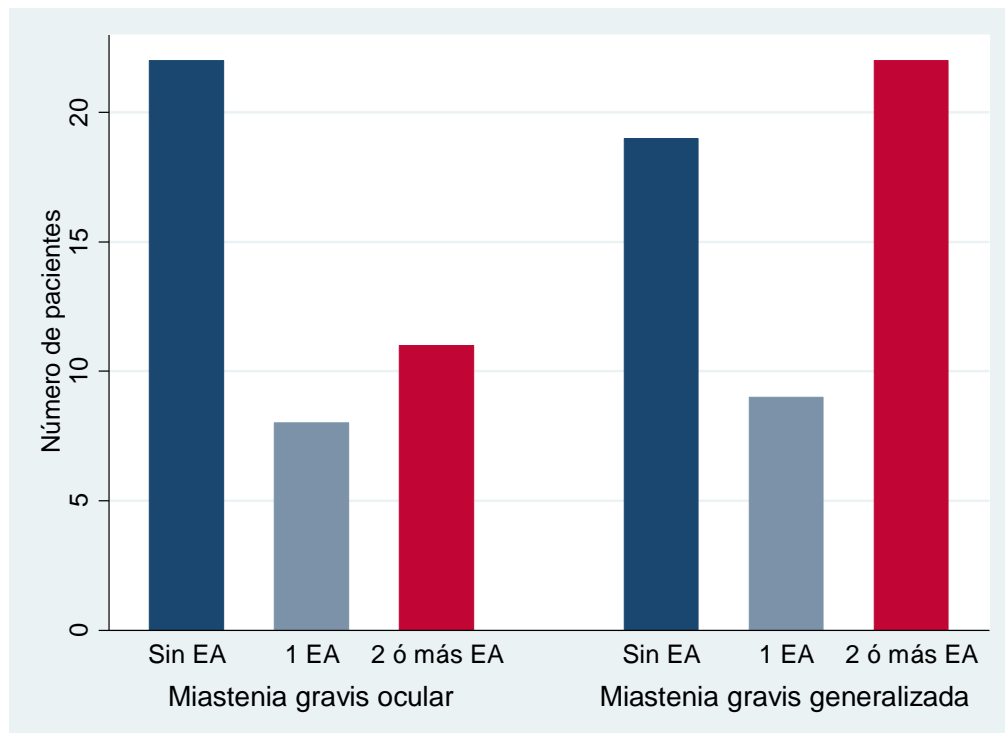
Gráfico 18. Sexo



\*EA: episodios de agravamiento

El gráfico 19 resume la distribución de pacientes según el número de episodios de exacerbación en función del tipo de miastenia gravis. Podemos ver el aumento del número de pacientes con 2 ó más episodios de agravamiento con formas generalizadas de la enfermedad.

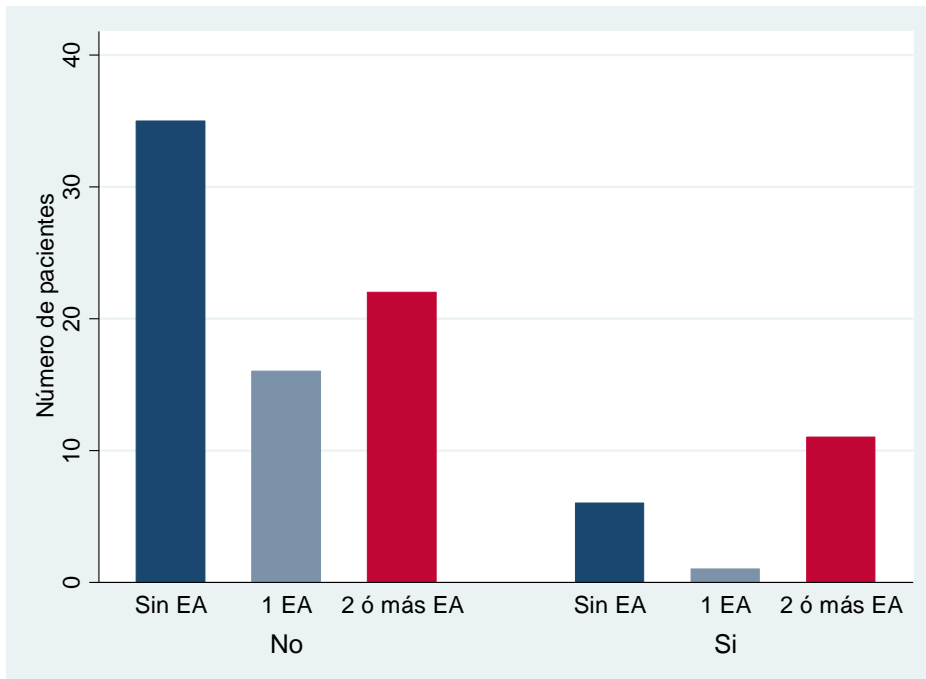
Gráfico 19. Tipo de miastenia gravis.



\*EA: episodios de agravamiento

En el gráfico 20 observamos la distribución de pacientes según el número de episodios de exacerbación en función de la realización o no de timentomía.

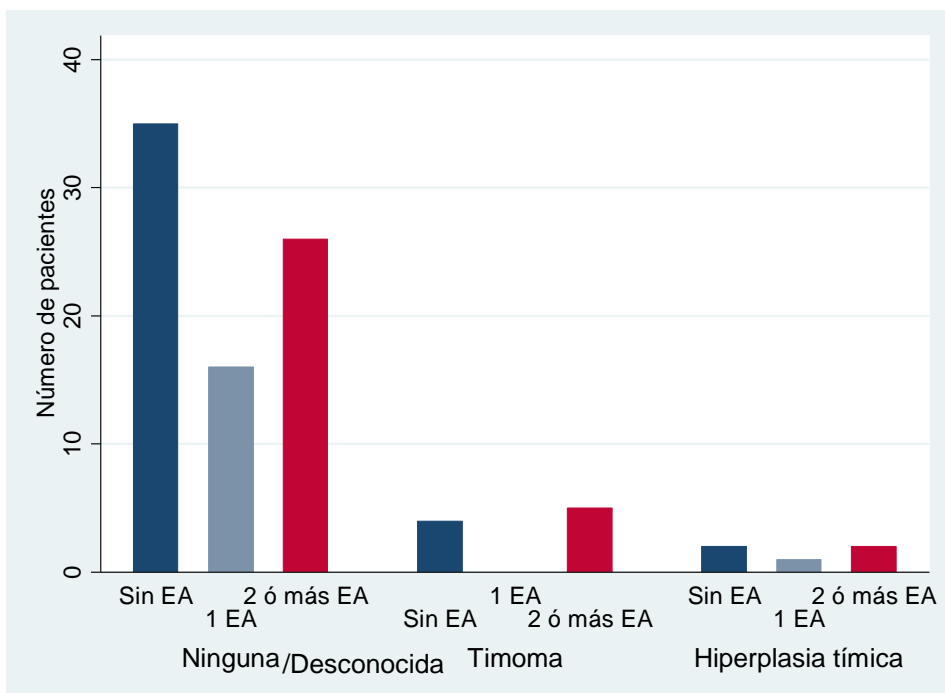
**Gráfico 20. Tímectomía**



\*EA: episodios de agravamiento

El gráfico 21 describe la distribución de pacientes según el número de episodios de exacerbación en función de la presencia de enfermedad tímica (timoma o hiperplasia tímica).

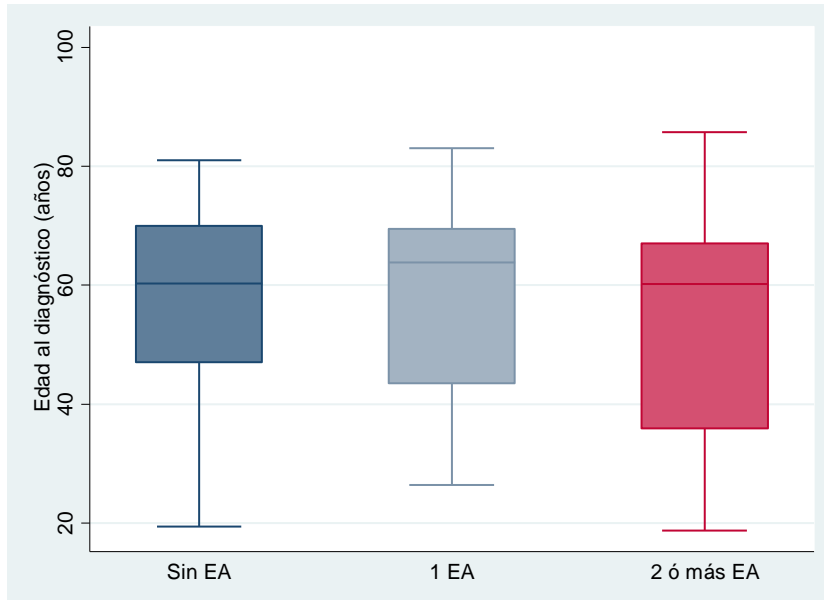
**Gráfico 21. Timoma o hiperplasia tímica.**



\*EA: episodios de agravamiento

En el gráfico 22 se recoge la mediana de edad al diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio según el número de episodios de exacerbación.

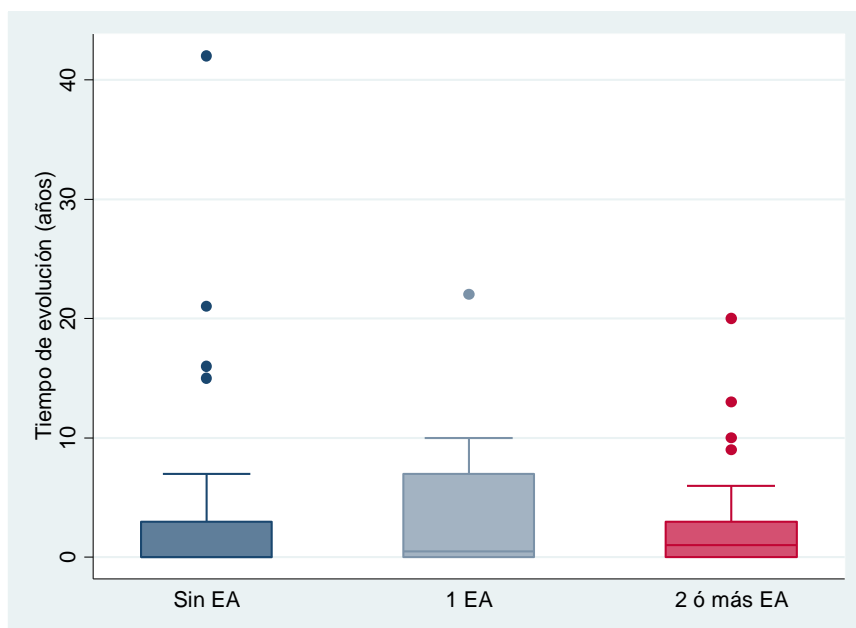
**Gráfico 22. Edad al diagnóstico**



\*EA: episodios de agravamiento

En el gráfico 23 se recoge la mediana del tiempo de evolución de la enfermedad de los pacientes incluidos en el estudio según el número de episodios de exacerbación.

**Gráfico 23. Tiempo de evolución**



\*EA: episodios de agravamiento

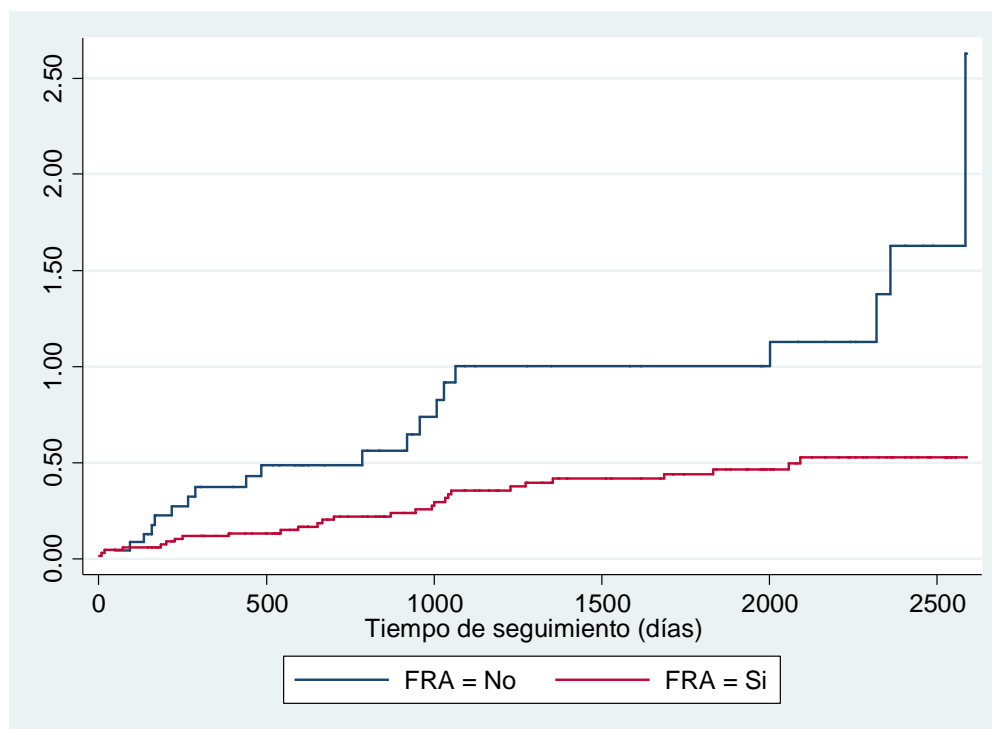
*i. Exploración de asociación entre distintas variables y el riesgo de agravamiento.*

Para explorar posibles relaciones entre las distintas variables recogidas en el estudio y el riesgo de sufrir un episodio de agravamiento en pacientes con miastenia gravis, se realizó un análisis exploratorio mediante la construcción de modelos de cox para eventos múltiples con el modelo de Andersen-Gill. Previo a la construcción de los modelos, se estudió la relación de las distintas variables en un análisis univariado.

Curvas Nelson-Aalen (univariado):

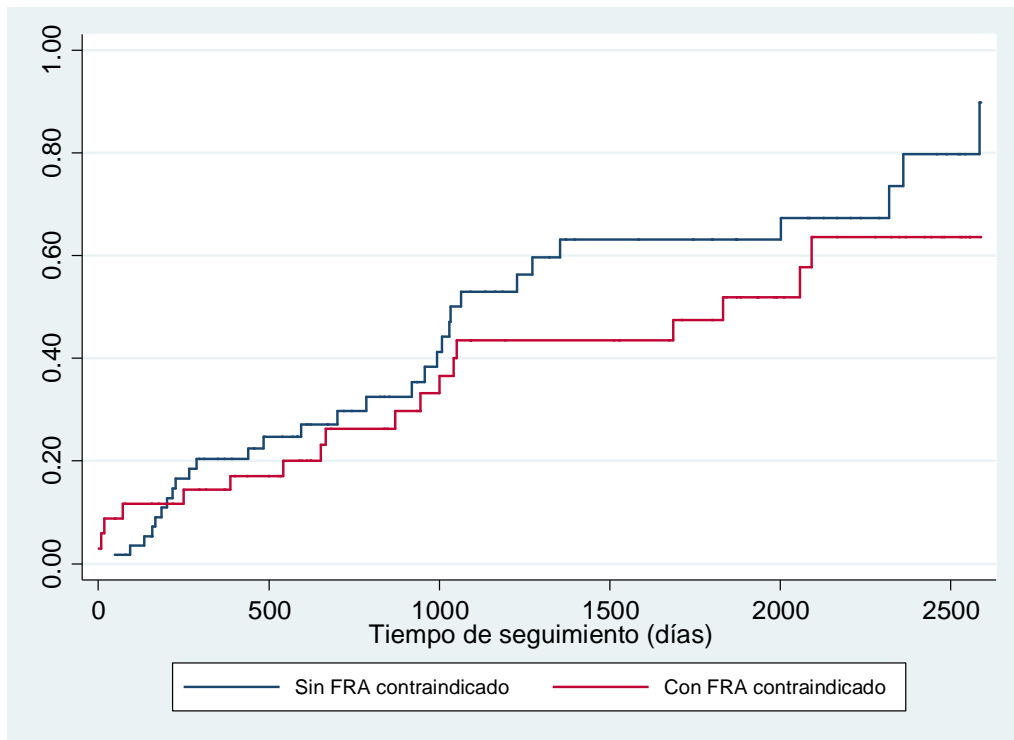
Al tratarse de eventos relacionados con el tiempo se construyeron los gráficos Nelson-Aalen univariados (función de riesgo acumulada) para explorar posibles relaciones de las distintas variables dicotómicas con la aparición de episodios de agravamiento graves de síntomas (ver gráficos 24 a 32).

**Gráfico 24. Curva Nelson-Aalen según prescripción de fármacos relacionado con agravamiento de síntomas.**



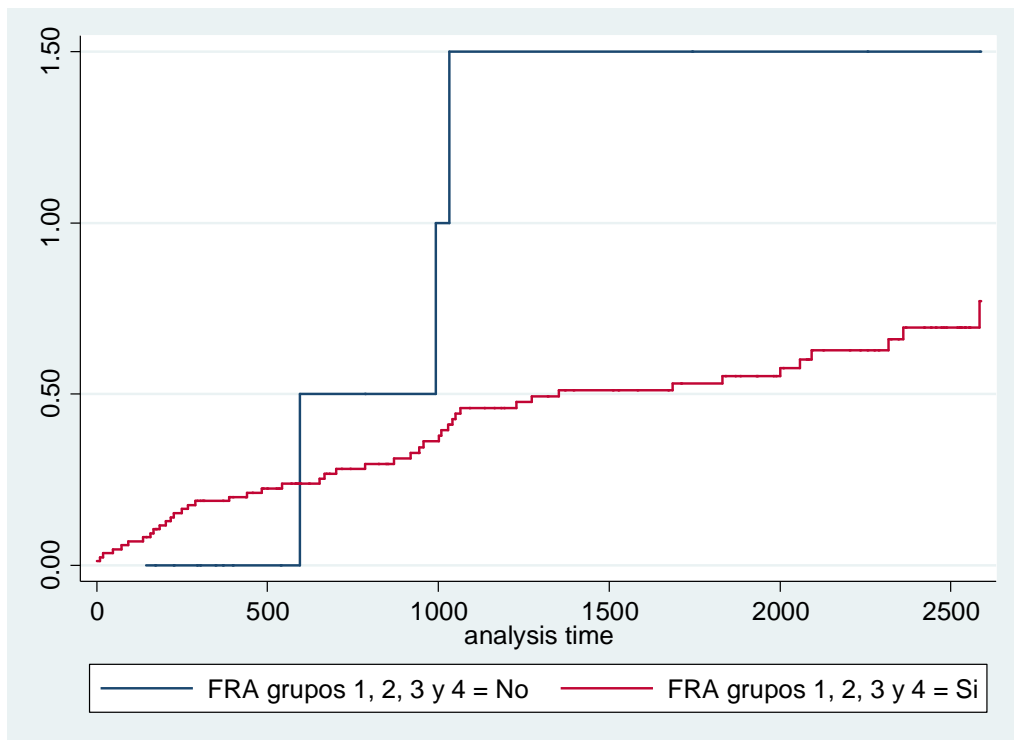
\*FRA: fármaco relacionado con agravamiento de síntomas de miastenia gravis

Gráfico 25. Curvas Nelson-Aalen según fármaco contraindicado.



\*FRA: fármaco relacionado con agravamiento de síntomas de miastenia gravis

Gráfico 26. Curvas Nelson-Aalen según fármaco contraindicado y/o del grupo de precaución 1, 2 ó 3.



\*FRA: fármaco relacionado con agravamiento de síntomas de miastenia gravis

Gráfico 27. Curva Nelson-Aalen según sexo.

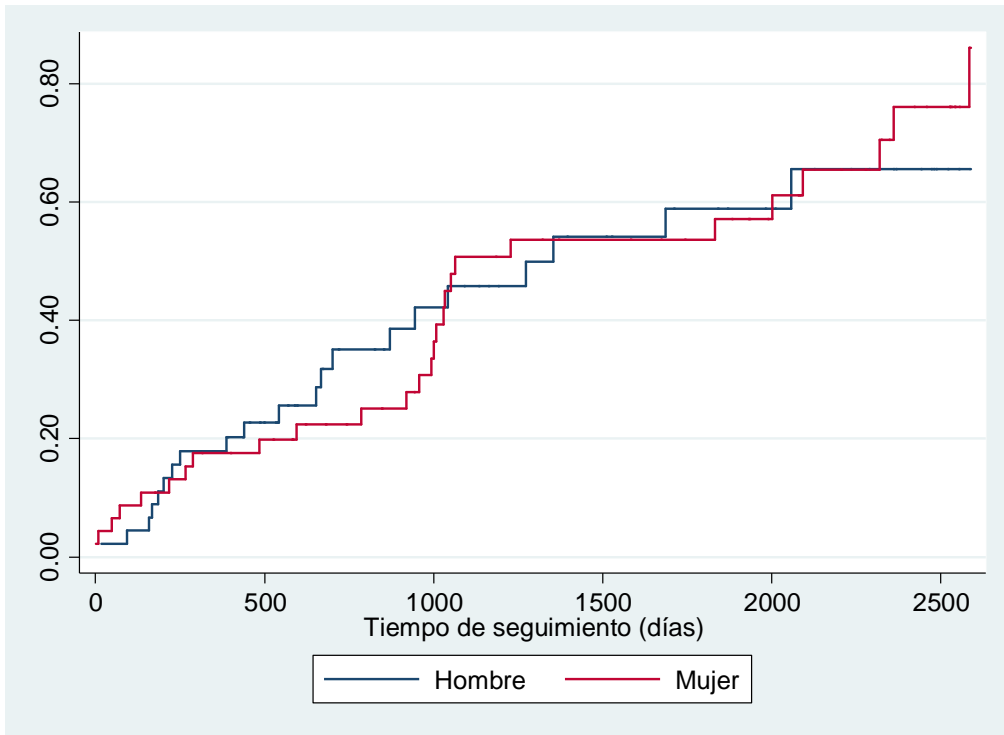


Gráfico 28. Curvas Nelson-Aalen según tipo de miastenia gravis.

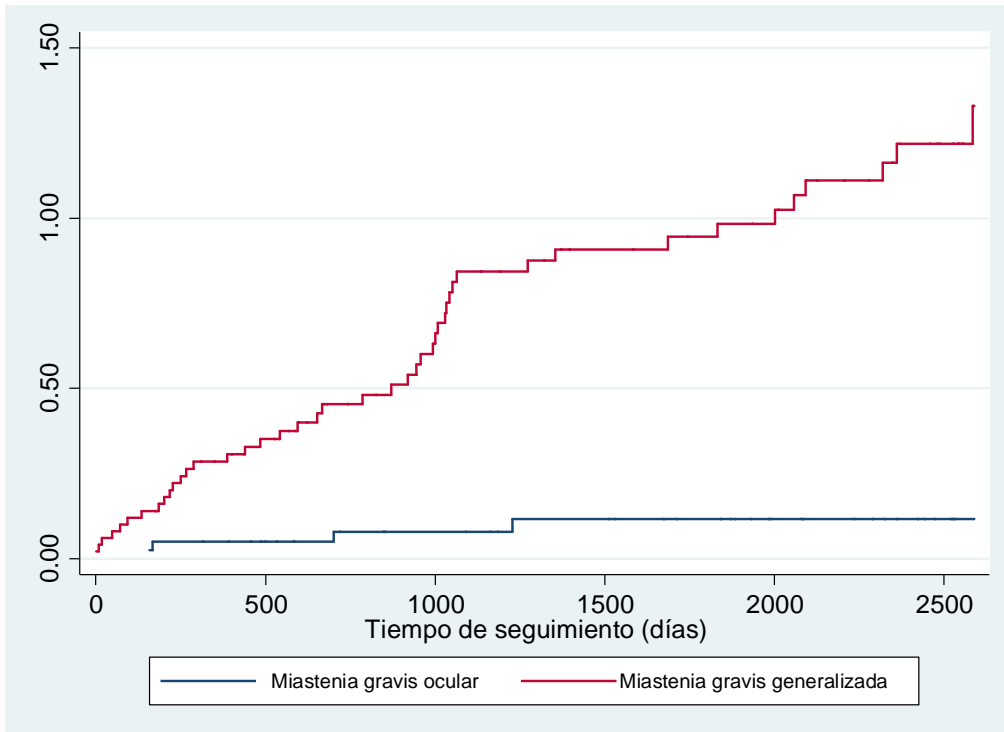


Gráfico 29. Curvas Nelson-Aalen según timectomía.

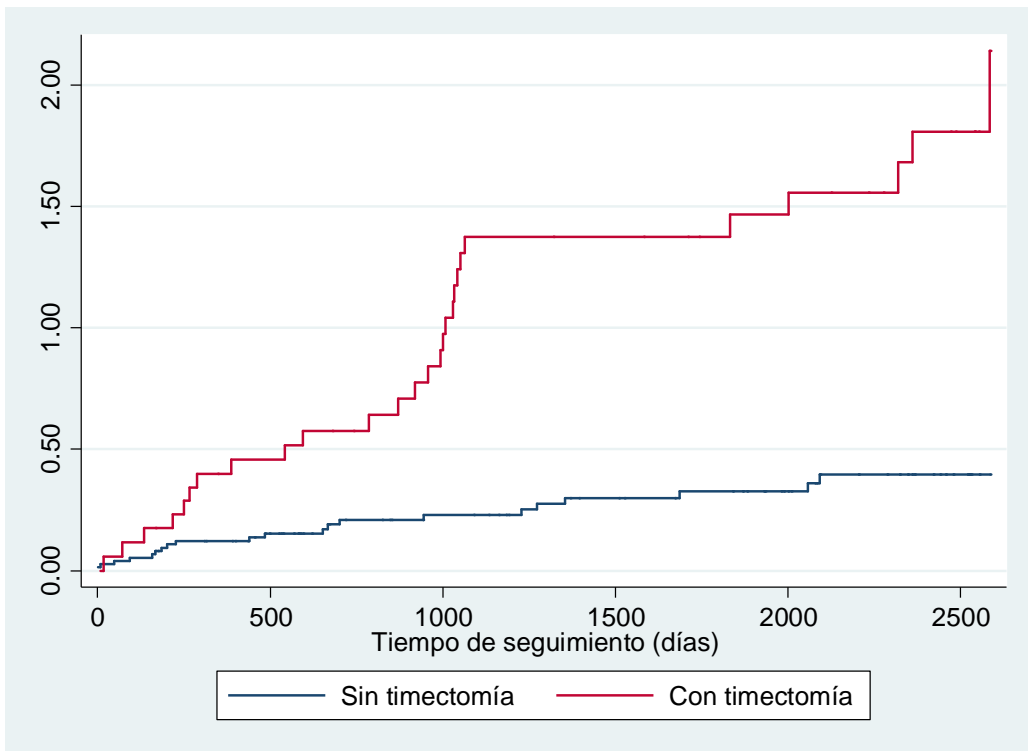


Gráfico 30. Curvas Nelson-Aalen según patología tímica

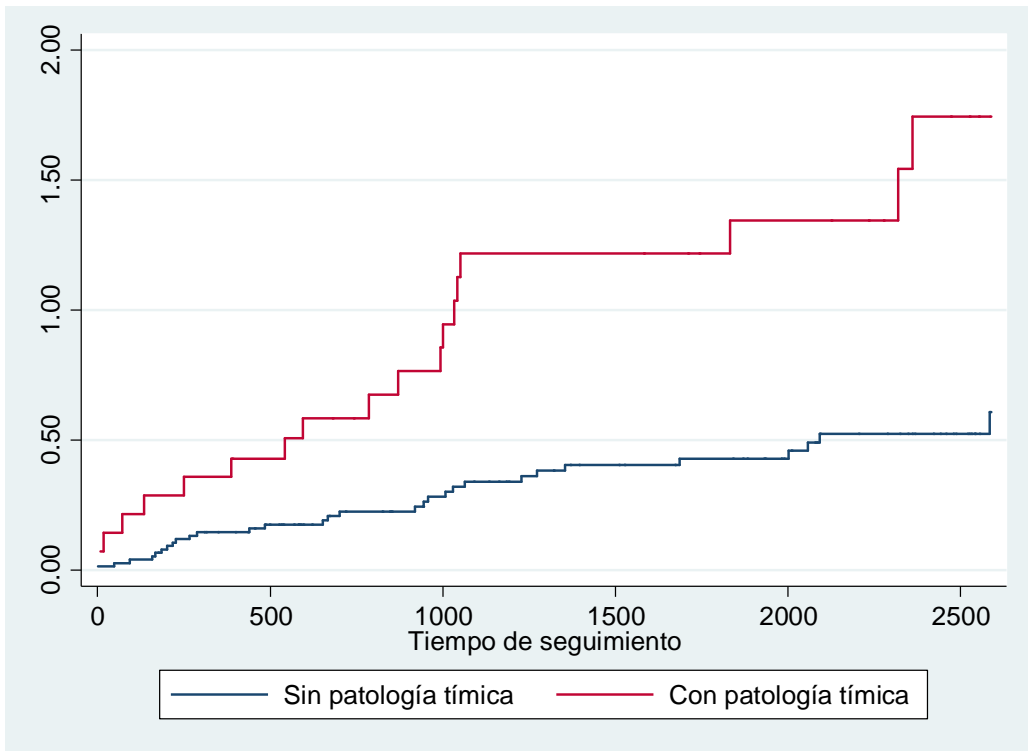


Gráfico 31. Curvas Nelson-Aalen según control sintomático previo al episodio de agravamiento.

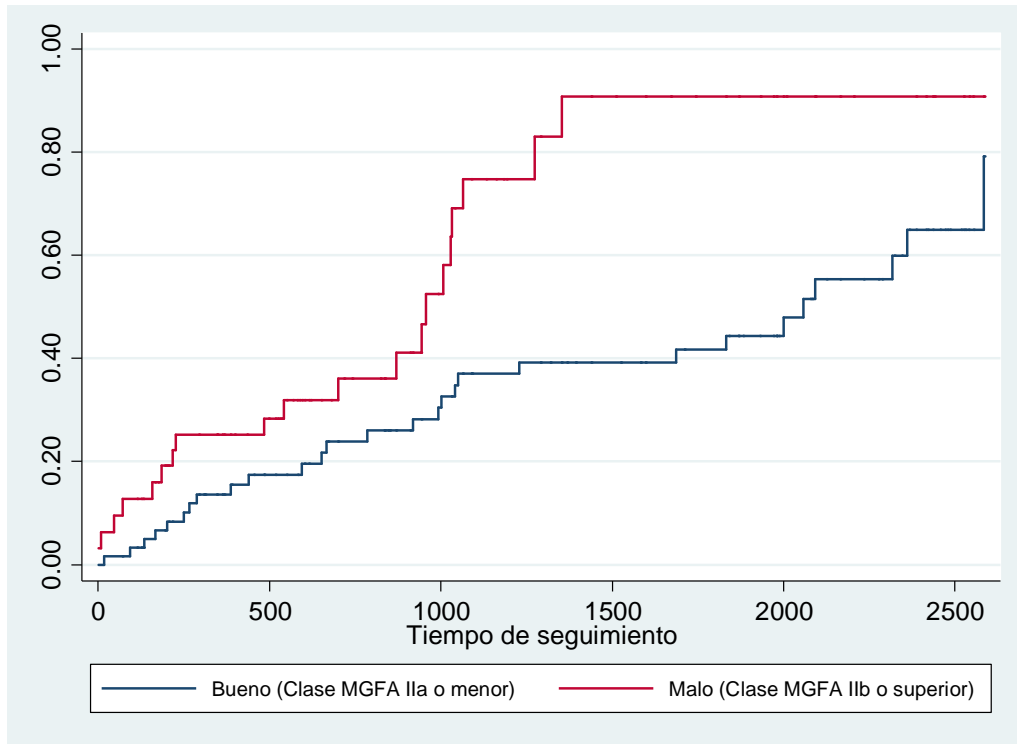
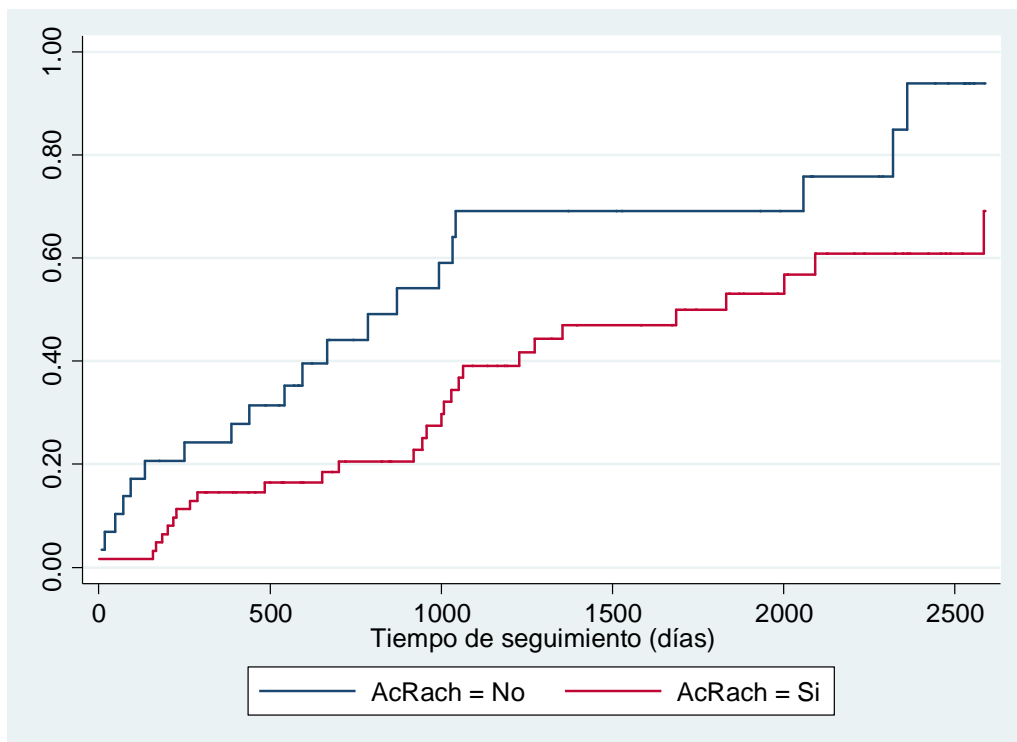


Gráfico 32. Curvas Nelson-Aalen según presencia de anticuerpos anti receptor de acetilcolina.



\*AcRach: anticuerpo antirreceptor de acetilcolina.

Al analizar las distintas curvas Nelson-Aalen pudimos observar que a priori, las variables a descartar para su inclusión en el análisis univariado fueron sexo, fármacos contraindicados y fármacos contraindicados más grupos de precaución 1, 2 y 3. En el resto de variables no pudimos concluir que no hubiera diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a fármacos relacionados con agravamiento de síntomas se decidió agruparlos y no analizar por separado los distintos grupos posibles para evitar pérdida de potencia estadística al tratarse de una muestra pequeña.

#### [Análisis de supervivencia para eventos múltiples univariado por el método de Ansenen-Gill.](#)

En un primer paso se realizó un análisis univariado con las distintas variables incluidas en el estudio: tipo de miastenia grave, edad al diagnóstico, tiempo de evolución, timectomía, patología tímica, fármacos relacionados con agravamiento de síntomas, control sintomático previo al episodio grave de agravamiento y presencia o no de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina,. Todas aquellas variables con influencia en el riesgo de aparición de episodios graves de agravamiento con una significación estadística menor de 0,2 ( $p < 0,2$ ) fueron incluidas en la construcción del modelo multivariado, teniendo en cuenta que al tener 48 eventos, el máximo de variables a incluir serían 5. En la tabla 15 se resume los coeficientes, intervalos de confianza 95%, hazard ratio con su intervalo de confianza del 95% y el valor estadístico p, de todas las variables que superaron el análisis de las curvas Nelson-Aalen. En negrita se encuentran marcadas aquellas que fueron incluidas posteriormente en el análisis multivariado.

**Tabla 15. Coeficientes y hazard ratio con intervalos de confianza y significación estadística de los modelos univariados Andersen-Gill.**

Variable	Coeficiente	IC95%	HR	IC95%	p
Fármaco relacionado con exacerbaciones*	-1,02	-2,14 – 0,11	0,36	0,12 – 1,11	0,065
Tipo de miastenia en el diagnóstico*	2,22	0,94 – 3,51	9,25	2,57 – 33,31	0,001
Edad al diagnóstico*	-0,02	-0,05 – 0,00	0,98	0,95 – 1,00	0,086
Variable	Coeficiente	IC95%	HR	IC95%	p
Timectomía*	1,51	0,51 – 2,51	4,51	1,66 – 12,26	0,003
Patología tímica*	1,09	-0,05 – 2,22	2,96	0,95 – 9,27	0,062
Control sintomático previo a la exacerbación	0,42	-0,24 – 1,08	1,52	0,78 – 2,94	0,217
Tiempo de evolución	0,00	-0,00 – 0,00	1,00	0,99 – 1,00	0,931
Anticuerpos antirreceptor de acetilcolina	-0,42	-1,56 – 0,73	0,66	0,21 – 2,07	0,475

**\*Variables utilizadas en el análisis multivariado.**

### Construcción del modelo multivariado (método Andersen-Gill):

Para la construcción del modelo multivariado se utilizó la metodología “backwards” con  $p < 0,1$  con las variables significativas del univariado ( $p < 0,2$ ).

Según el modelo Andersen-Gill multivariado, las dos variables con relación estadísticamente significativa con agravamiento de síntomas fueron:

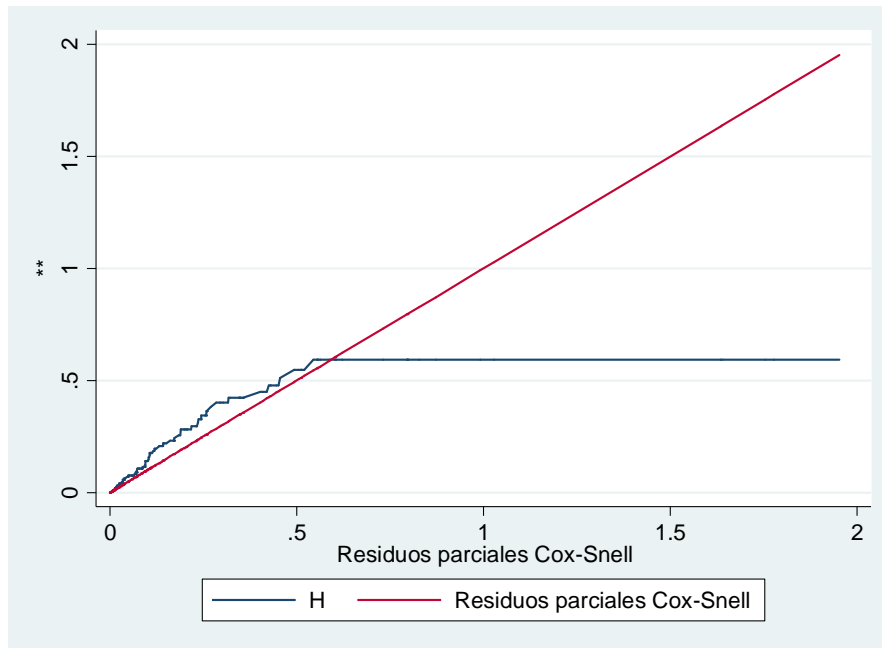
Tipo de miastenia gravis en el momento del diagnóstico: HR= 6,59 IC95% (1,92-22,55),  $p=0,003$ . Es decir, que tener una miastenia gravis generalizada en el momento del diagnóstico aumentó el riesgo de agravamientos graves de síntomas respecto a una miastenia gravis ocular en esta cohorte de pacientes.

Timectomía: HR=2,91 IC95% (1,13-7,48),  $p < 0,001$ . Aquellos pacientes con timectomía tenían mayor riesgo de sufrir un episodio de agravamiento de síntomas de MG que los pacientes no timectomizados.

### Residuos Cox Snell

Por último, se revisó la bondad de ajuste del modelo de riesgos proporcionales de Cox. Para evaluar el ajuste realizamos un análisis de los residuos de Cox-Snell y comparamos la función de riesgo acumulada Nelson-Aalen con la pendiente de 45 grados de los residuos, tal y como podemos observar en el gráfico 33.

Gráfico 33. Representación gráfica de los residuos Cox Snell para el modelo multivariado Andersen-Gill.



Analizando el gráfico 33 de residuos Cox-Snell observamos que la función de riesgo se ajusta a la pendiente pero existe un margen de mejora.

# DISCUSSION





## 7. Discusión

### *a. Revisión bibliográfica y actualización del listado de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas.*

Tras la revisión actualizada de la literatura existente sobre fármacos relacionados con agravamiento de síntomas en miastenia grave, se procedió a actualizar los listados de fármacos disponibles hasta el 2007. Se incluyeron 60 nuevos fármacos que no figuraban en la revisión más reciente hasta la fecha (Pazcuzzi et al), entre ellos cabe destacar:

- Tratamientos utilizados habitualmente en el control de miastenia gravis, tanto en la fase de mantenimiento como en las exacerbaciones agudas:
  - Corticoides: con contraindicación en ficha técnica en las especialidades correspondientes a algunos corticoides, a pesar de ser tratamiento habitual en fase de mantenimiento y en exacerbaciones. Hay que resaltar en este caso que en general su asociación con la exacerbación de síntomas de miastenia gravis ha sido debido a la utilización y retiro de dosis altas sin escalado ni desescalado de dosis, pauta no utilizada en el tratamiento de la miastenia gravis actualmente (32).

En los dos casos posteriores a 2007 encontrados, los pacientes recibieron dosis muy altas en forma de pulso de metilprednisolona. En un caso el corticoide formaba parte de un ciclo de quimioterapia para el tratamiento de un timoma y constaba de dosis muy elevadas de corticoides, no utilizadas en el tratamiento de la enfermedad (101). Es decir, que si se inician a dosis medias o bajas y con suspensiones paulatinas el riesgo de exacerbación es presumiblemente menor.

Por ello se excluyeron de las prescripciones a analizar como fármacos relacionados con agravamiento de miastenia, excepto en el caso de corticoides utilizados en el tratamiento de otras patologías, aunque se

clasificaron dentro de los grupos 5 y 6 (al tratarse de deflazacort, beclometasona, betametasona, corticoides para los que no hay evidencia de exacerbaciones hasta la fecha). Teniendo en cuenta que los corticoides son uno de los pilares del tratamiento de la miastenia gravis, la inclusión de los mismos habría desvirtuado el propio objetivo del estudio.

- Se incluyeron por puntuación en el grupo de nivel bajo de precaución otros fármacos utilizados en el tratamiento de la miastenia gravis como piridostigmina, y en el grupo no exento de riesgo azatioprina, metotrexato parenteral (no el oral) y tacrolimus.

En todos estos casos se hace mención en ficha técnica de posibles exacerbaciones de miastenia gravis en el apartado de precauciones o en el de reacciones adversas, sin embargo son utilizados habitualmente en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad. Quizás el motivo sean notificaciones antiguas de reacciones adversas debidas a pautas en desuso de dichos inmunosupresores que pudieron precipitar exacerbaciones de la enfermedad.

En el caso de piridostigmina encontramos 1 caso posterior al año 2007. En este caso, una paciente con sospecha de miastenia ocular comenzó con piridostigmina a dosis altas desarrollando blefarospasmo (99).

En el caso de los otros tres fármacos, no encontramos casos más actuales ni tampoco se mencionan en ninguna de las revisiones utilizadas como punto de partida.

Cabe destacar también que las dosis de inmunosupresores habitualmente utilizadas son inferiores a las utilizadas en la prevención del rechazo del injerto.

Por todo ello, a efectos del presente estudio fueron descartados para el análisis de la exposición a fármacos relacionados con agravamiento de

síntomas en nuestra cohorte de pacientes, además habrían artefactado el porcentaje de pacientes con fármacos relacionados con exacerbaciones de miastenia tendiendo al 100%.

- Benzodiacepinas: sin casos publicados a partir del 2007 pero con contraindicación en ficha técnica.

Este grupo de fármacos se une al sitio esteroespecífico del receptor gabaérgico de las neuronas postsinápticas, aumentando el efecto inhibitorio del ácido gamma-aminobutírico en la excitabilidad neuronal y produciendo un aumento de la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones cloro. Esto da lugar a una hiperpolarización y estabilización de la membrana pudiendo traducirse en su conocido efecto miorrelajante que pudiera aumentar la fatigabilidad en la miastenia grave (32).

Sin embargo, no hay que olvidar que al ser depresores del sistema nervioso central es posible que las recomendaciones de precaución tengan también en cuenta su capacidad como depresores respiratorios.

- Antiespasmódicos urológicos (fesoterodina, tolterodina, solifenacina): sin casos publicados pero con contraindicación en ficha técnica, ya que este grupo farmacológico basa su actividad en la capacidad antagonista de receptores muscarínicos (32).
- Hipnóticos Z (zolpidem y zopiclona): al igual que en los dos casos anteriores sin casos publicados pero con contraindicación en ficha técnica.

Se une selectivamente al receptor de benzodiacepina-1 y en menor medida al 2 (al que se le achaca el efecto ansiolítico, miorrelajante y anticonvulsivante) (32).

Al igual que en el caso de benzodiacepinas la contraindicación puede ser debida a su efecto sobre la depresión respiratoria.

- Bisfosfonatos (alendronato y risedronato): 3 casos publicados a partir del 2007 (clasificados como posibles según algoritmo de Naranjo), sin mención alguna en ficha técnica en apartados de precauciones, contraindicaciones o reacciones adversas. El mecanismo por el cual puede producir exacerbación de miastenia no es conocido (32,62,102,103).
- Etanercept: 2 casos publicados (posibles), sin mención en ficha técnica (32,74,75).
- Ezetimiba: 1 caso publicado (clasificado como posible según algoritmo de Naranjo), sin mención en ficha técnica (32,76).
- Ipilimumab: 3 casos clasificados de posible a probable. En ficha técnica se indica precaución en pacientes con MG (32,81,82,91).
- Nivolumab: 3 casos clasificados de posible a probable (89–91). En ficha técnica se indica precaución en pacientes con MG (32).

Ipilimumab y nivolumab son inhibidores de puntos de control inmune utilizados en el tratamiento de distintos tumores. Este tipo de fármacos se han visto asociados a exacerbaciones graves y crisis miasténicas. Su acción radica en un aumento de la inmunidad antitumoral, bloqueando los receptores inhibidores de células T expresados por las células tumorales (115). Sin embargo, las proteínas PD-1 y CTLA-4 regulan mecanismos de autotolerancia en humanos, y su bloqueo aumenta la respuesta autoinmunes en el huésped pudiendo causar exacerbaciones de enfermedades autoinmunes como la miastenia gravis (116).

- Quinolonas más modernas: levofloxacino (3 casos probables) y moxifloxacino (5 casos posibles) (65,83,88). Figuran precauciones para pacientes con miastenia gravis en ficha técnica de ambos fármacos (32). Pueden afectar a la transmisión neuromuscular según algunos estudios in vitro (117). Como pudimos comprobar fue otro de los grupos más frecuentemente prescrito en nuestra cohorte de pacientes.

- Risperidona: 1 caso a partir de 2007 clasificado como posible (104). Sin mención en ficha técnica (32).
- Voriconazol: 1 caso posible (114). Sin mención en ficha técnica (32).

Además, se estableció un sistema de puntuación para poder analizar la evidencia sobre cada fármaco o grupo de fármacos relacionados en la literatura con agravamientos, teniendo en cuenta si existía más de un caso publicado en la literatura, la inclusión del fármaco en listas de precaución o contraindicación y la mención en ficha técnica de precauciones y/o contraindicaciones en pacientes con miastenia grave. El objetivo fue clasificar los fármacos identificados en la literatura como posibles causantes de agravamiento en 6 niveles teniendo en cuenta la evidencia existente hasta la fecha y la información disponible en la ficha técnica. Esta forma de analizar y clasificar la información no valoró la calidad de la evidencia de la información disponible, ya que se trata casi en su totalidad de casos aislados o series de casos; sin embargo, sí intentó dar mayor puntuación a aquellos fármacos con más información en la misma dirección (mayor número de casos publicados) y a aquellos fármacos cuyas fichas técnicas incluían normas de precaución o incluso contraindicación. Las razones fueron que, por un lado un mayor número de casos en la misma dirección aumentan una posible relación causal. Por otro lado, si se considera que para la mención en ficha técnica de precauciones o contraindicaciones se requiere la revisión por parte de técnicos cualificados de toda la información disponible hasta la fecha e incluso de informes específicos del laboratorio comercializador y que los apartados que incluyen un establecimiento de causalidad son la contraindicación y las reacciones adversas, decidimos tenerlo en cuenta en la puntuación.

No obstante esta clasificación tiene varias limitaciones que impiden su posible uso en la práctica clínica. No tiene en cuenta la calidad de la evidencia existente al no analizar cada caso comunicado, no incluye información no publicada ni de bases de datos de notificación de reacciones adversas de medicamentos (como FEDRA o EudraVigilance), no tiene en cuenta la exposición real a los fármacos (en pacientes con miastenia gravis es desconocida actualmente) y no analiza de forma pormenorizada la gravedad ni duración de los episodios de agravamiento publicados ni si se controlaron con algún

tratamiento. Además, como en todo estudio sobre posibles reacciones adversas de los medicamentos hay que tener en cuenta un sesgo de publicación, ya que en muchos casos las reacciones adversas no son notificadas a las autoridades sanitarias ni tampoco son publicadas.

No es intención de este estudio realizar una clasificación de los distintos fármacos relacionados con agravamiento de síntomas de la miastenia gravis que pueda servir como guía al prescriptor, sino recopilar y ordenar la información existente hasta la fecha para actualizar las listas de precaución y contraindicación existentes, y así mejorar la detección de posibles fármacos relacionados con agravamientos prescritos a los pacientes en la cohorte a estudio.

En este listado final se clasificaron como fármacos contraindicados un notable número de fármacos, algunos ya conocidos como cloroquina, otros con efecto bloqueante muscular como colistina, antibióticos como telitromicina (no autorizada actualmente) y tetraciclinas, antiespasmódicos urinarios debido a su mecanismo de acción (antagonistas de receptores muscarínicos) pero ampliamente utilizados en la población anciana. Otros fármacos con efecto anticolinérgico también fueron clasificados en el grupo de contraindicación: metacolina, butilescopolamina, dicitroverina y fenotiazinas. También buprenorfina, con efecto anticolinérgico al igual que otros opioides como fentanilo o petidina, sin embargo, en estos dos últimos casos los fármacos se clasificaron en el grupo de nivel bajo de precaución, ya que no se menciona en ficha técnica contraindicación alguna sino precaución (32). En el caso de los opioides nuevamente es importante destacar su efecto como depresores respiratorios, por lo que este también podría ser el motivo de las recomendaciones de precaución en miastenia gravis.

Otros dos ejemplos de fármacos contraindicados y ampliamente utilizados en población general y en particular en ancianos, son las benzodiazepinas y los hipnóticos Z. En el caso de las benzodiazepinas la información contenida en las fichas técnicas de los distintos principios activos o en especialidades distintas de un mismo principio activo es bastante desigual (ejemplo de diazepam, loprazolam, clobazam, clorazepato y midazolam) (32).

Tampoco aparecen mencionadas en tres revisiones sobre fármacos relacionados con agravamiento de síntomas. A priori parece extraño que no existan casos publicados a

partir del 2007 siendo fármacos ampliamente utilizados por la población general y la población anciana en particular, a pesar de las recomendaciones de no uso como hipnóticos en paciente anciano. En nuestra cohorte figuran como uno de los grupos de fármacos relacionados con agravamiento de miastenia más frecuentemente prescrito. Sí podemos encontrar 2 casos anteriores al año 2007 (118).

Cabe destacar la inclusión del magnesio, principalmente por estar contraindicado en la ficha técnica de suplementos orales de magnesio. Es importante tener en cuenta que en la ficha técnica de otras especialidades con magnesio como los antiácidos, no existe advertencia alguna, quizás por la menor cantidad de magnesio contenida. En las fichas técnicas de especialidades con sulfato magnésico para uso intravenoso (con altas cantidades de magnesio) no existe contraindicación de uso en pacientes con miastenia grave aunque sí precaución. Tal vez la razón sea su uso hospitalario y para indicaciones más graves que en el caso de los aportes orales, mejorando por tanto el balance beneficio/riesgo respecto a los suplementos orales. El magnesio interfiere con la transmisión neuromuscular al inhibir la liberación de acetilcolina por bloqueo competitivo de la entrada de calcio, pudiendo exacerbar los síntomas de la miastenia (58).

El grupo de fármacos con un nivel alto de precaución incluyó entre otros aminoglucósidos, betabloqueantes, verapamilo, algunas quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino), penicilamina, toxina botulínica, carnitina y contrastes iodados.

La mayoría de los casos existentes en la literatura con aminoglucósidos implican a moléculas ya en desuso, y que los actualmente utilizados en la práctica clínica (gentamicina, amikacina y tobramicina) cuentan con pocos casos (58). Esto no quiere decir que no puedan producir un aumento del riesgo de agravamiento de síntomas en MG, ya que poseen similares efectos que las moléculas más antiguas del mismo grupo a nivel de placa neuromuscular. Esta disminución de casos comunicados relacionados con aminoglucósidos puede deberse principalmente a un menor uso de los mismos en pacientes con miastenia gravis puesto que se trata de un efecto ampliamente conocido.

En el caso de betabloqueantes existen casos de miastenia asociados al uso de propranolol, oxprenolol, timolol, practolol y acebutolol, sin embargo no queda claro que sean causantes de agravamientos en pacientes con miastenia grave. Por un lado,

estudios in vitro con microelectrodos de preparaciones de músculos y nervios revelan que atenolol, labetalol, metoprolol, nadolol, propranolol y timolol producen reducción de la transmisión neuromuscular dosis dependiente en músculo esquelético de rata. Propranolol parece ser el betabloqueante con efectos más marcados en el deterioro de la transmisión neuromuscular y atenolol el betabloqueante con menos, pero el mecanismo específico del efecto no está claro (55). Sin embargo, también existe evidencia en contra. En 10 pacientes con miastenia gravis leve a moderada que recibieron propranolol intravenoso a dosis de 0,1 mg/kg a velocidad de infusión de 1 mg/minuto, no hubo efecto detectable sobre la disminución de la transmisión neuromuscular ante la estimulación repetitiva nerviosa o en test clínicos, llevando a los investigadores a concluir que no había un rápido deterioro de la transmisión neuromuscular en pacientes con MG leve a moderada tras la inyección de dosis terapéuticas de propranolol (119). El único betabloqueante con mención en ficha técnica de exacerbación de miastenia grave como efecto adverso es el propranolol.

Contrastes iodados: varios estudios han sugerido que los contrastes iodados intravenosos pueden desencadenar o precipitar empeoramiento de miastenia. 3 casos iniciales en 1985 mostraron crisis miasténica tras la administración de contrastes iodados intravenosos. Estos pacientes tuvieron apnea brusca y varios días de debilidad miasténica severa (59,117). La ocurrencia es controvertida y no ha sido observada de forma uniforme. Según una revisión de 194 procedimientos en los que se utilizaron medios de contraste, en 136 pacientes con miastenia grave sólo 5 tuvieron evidencia subjetiva y objetiva de aumento de debilidad, disfagia o fallo respiratorio en las 24h tras la exposición. Estos eventos podrían ser también atribuibles a una infección reciente, al comienzo con prednisona o a la suspensión prematura de la misma o sobredosificación o interrupción de inhibidores de colinesterasa. Los autores concluyeron que la frecuencia de debilidad miasténica asociada a contrastes era probablemente menor del 2%. En las últimas revisiones se aconseja que los medios de contraste sean administrados con precaución en pacientes miasténicos, y sólo cuando exista ventilación mecánica inmediata disponible (55).

Los contrastes iodados podrían tener un efecto directo en la transmisión neuromuscular, pero un mecanismo indirecto también es posible como parte de una reacción más inespecífica tipo alergia al contraste. Por otro lado, como los pacientes con una reacción aguda al contraste intravenoso típicamente reciben medicaciones como difenhidramina

o dexclorfeniramina, con efectos anticolinérgicos significativos, quizá alguno de los aumentos en la debilidad muscular podría ser resultado de los fármacos utilizados para tratar la reacción aguda al contraste. En un estudio retrospectivo para determinar si la administración intravenosa de contrastes de baja osmolalidad estaba asociado a exacerbaciones de miastenia se estudiaron las historias de 155 pacientes que habían recibido contrastes iodados y 112 pacientes que habían recibido contrastes iodados de baja osmolalidad. Encontraron que hubo significativamente más exacerbaciones en el día uno tras la administración de contrastes iodados de baja osmolalidad (6,3 vs 0,6%). El síntoma más frecuente fue compromiso respiratorio agudo progresivo (67).

En cuanto a la información disponible en fichas técnicas cabe resaltar que es muy desigual. Existe mención como precaución o reacción adversa en el caso de iopromida, iodixanol, iobitridol, iopamidol, iomeprol e iohexol, pero no figura en las fichas técnicas de ioxaglato de meglumina ni ioversol.

Verapamilo es otro de los fármacos incluidos en este segundo grupo con información contradictoria. Existen casos que han relacionado a verapamilo con exacerbación de síntomas en pacientes con distrofia de Duchenne, síndrome de Lambert-Eaton o miastenia gravis (10), y estudios con pocos pacientes pero con diseño de ensayo clínico que tras administración intravenosa y oral de verapamilo en pacientes con MG no presentaron exacerbaciones graves y en los que ante la aparición de cualquier anomalía esta fue controlada con la administración de calcio intravenoso (119). En su ficha técnica existe norma de precaución de uso en pacientes con miastenia grave.

En el caso de toxina botulínica cabe destacar que de forma premeditada se incluyó en este segundo grupo de fármacos a pesar de existir contraindicación en la especialidad destinada a indicaciones de medicina estética (32). La razón fue que en los casos de las especialidades de uso médico sólo incluía advertencias en los apartados de precauciones y reacciones adversas, al presentar mejor balance beneficio-riesgo que la destinada a estética.

La siguiente clase de fármacos creada para el estudio incluye fármacos con nivel medio de precaución por menor número de casos publicados hasta la fecha o por la no mención de precaución alguna en la ficha técnica. En esta clase se incluyeron macrólidos

(azitromicina y eritromicina, pero no claritromicina), estatinas, antiepilépticos (fenitoína y gabapentina), moxifloxacino, antiarrítmicos (procainamida), hidroxiclороquina y nivolumab, entre otros.

Azitromicina y eritromicina fueron incluidos en esta clase por contener en su ficha técnica mención a posible exacerbación en pacientes con miastenia gravis y existir casos comunicados, pero no claritromicina, que fue incluida en la siguiente clase (nivel bajo de precaución) por no haber encontrado casos publicados a pesar de mencionarse dicha reacción adversa en la ficha técnica.

Las estatinas son fármacos relativamente recientes en comparación con otros grupos tradicionalmente relacionados con agravamiento de síntomas en pacientes con miastenia gravis que ya fueron incluidos en la revisión más actualizada (55). Aunque aún no existe mención alguna en la ficha técnica de ninguna de ellas, se han publicado 16 casos de exacerbación de síntomas y sus efectos delétereos en músculo son ya conocidos (55,69–73). Además, una reciente revisión de la base de datos de reacciones adversas VigiBase® de la Organización Mundial de la Salud, identificó 169 casos sospechosos de relacionados con estatinas (120). En nuestra cohorte fue uno de los grupos de fármacos relacionados con agravamientos más frecuentemente prescritos.

El penúltimo grupo corresponde a fármacos con nivel bajo de precaución, en los que la información disponible es más escasa. Aquí destacan de forma individual los contrastes iodados, claritromicina, acetazolamida, alguna quinolona y algunos aminoglucósidos, pero como grupos farmacológicos están incluidos en clases de mayor precaución al aumentar la cantidad de información como grupo respecto a la información existente de forma individual. A pesar de poder inducir a error en el caso de intentar aplicar esta clasificación a la práctica clínica, este hecho fue deliberado a efectos de estudio, ya que la no existencia de casos publicados para algunos principios activos con efectos en la placa neuromuscular similar al efecto de su grupo farmacológico no implica que no puedan tener el mismo efecto delétereos en pacientes con miastenia grave. En este grupo de fármacos cabe destacar también la inclusión de anestésicos inhalados (isoflurano y sevoflurano), relajantes musculares (succinilcolina y rocuronio) y opioides como fentanilo y petidina (con efecto anticolinérgico).

La última clase de fármacos (no exentos de riesgos y sin evidencia) incluye fármacos de los que existe como mucho un caso publicado relacionándolos con agravamiento de

síntomas o la inclusión en alguna de las revisiones de fármacos relacionados con exacerbaciones de miastenia. Debido a la escasez de información, el bajo nivel de evidencia y la no mención en ficha técnica se han incluido en esta última clase, sin poder descartar una posible relación.

En cuanto a la localización de casos publicados a partir del 2007 encontramos tras las búsquedas bibliográficas casos para alendronato, azitromicina, cetirizina, ciprofloxacino, contrastes iodados, corticoides, disopiramida, estatinas, etanercept, ezetimiba, gabapentina, hidroxicloroquina, imiquimod, ipilimumab, levofloxacino, magnesio, metimazol (tiamazol), moxifloxacino, nivolumab, peginterferon, penicilamina, piridostigmina, risedronato, risperidona, rocuronio, toxina botulínica y voriconazol.

También es destacable que de algunos fármacos incluidos ya en listas de precaución o contraindicación no se encontraron casos a partir del 2007, quizás por un menor uso en pacientes con miastenia grave (cloroquina), su retirada del mercado (telitromicina), o por otra razón desconocida (caso por ejemplo de betabloqueantes o verapamilo, que parece improbable que se hayan dejado de utilizar en pacientes con la enfermedad, sobre todo teniendo en cuenta que muchos de los pacientes con miastenia son pacientes mayores de 50 años con otras comorbilidades que pudieran requerir su utilización).

Los fármacos con mayor número de casos publicados son penicilamina (280 casos totales), prednisona/metilprednisolona (58 casos), cloroquina (17 casos), aminoglucosidos y estatinas (ambos con 16 casos), procainamida (12 casos) y telitromicina (10 casos).

Del análisis de toda esta información encontrada cabe destacar la importancia de la actualización periódica de las listas de fármacos contraindicados o con los que hay que tener precaución en pacientes con miastenia gravis. Las razones son la falta de concordancia entre distintas especialidades con el mismo principio activo y misma vía de administración (algunas benzodiazepinas, atropina, colistina o doxiciclina), la no mención en ficha técnica en ningún apartado pero la existencia de casos publicados sobre agravamiento y la indicación en ficha técnica de precaución o contraindicación de fármacos habitualmente utilizados en el tratamiento de la miastenia gravis, entre otras.

Además, también se pone de manifiesto la necesidad de analizar la información encontrada sobre el uso de los distintos fármacos con agravamientos de miastenia gravis y el establecimiento de pautas claras de contraindicación, precaución y posibles alternativas que puedan ayudar al médico prescriptor (neurólogo o no) a manejar toda patología concomitante en estos pacientes. Estos dos puntos superan los objetivos del presente estudio, pero nos parece relevante reseñar esta necesidad de actualización y análisis de la información existente sobre el tema.

Una vez elaborado el listado actualizado de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas de miastenia gravis, se procedió a la localización de la cohorte estudio. Con la localización a través de código del sistema de clasificación internacional de enfermedades 9ª o 10ª edición correspondiente a miastenia grave y la posterior revisión de los diagnósticos se aseguró la inclusión de todo paciente seguido en la consulta de Neurología del Hospital General Universitario de Alicante con diagnóstico confirmado de MG.

**b. Características de la cohorte de pacientes incluida en el estudio.**

En la tabla 16 se resumen los principales estudios epidemiológicos publicados con cohortes de pacientes con miastenia gravis. Comparando las características de la cohorte estudiada con otras cohortes epidemiológicas podemos observar que en esta cohorte hubo casi la misma proporción de hombres que de mujeres (45 vs 46, ratio varón/mujer de 1/0,98), al contrario que en el resto de estudios epidemiológicos, con excepción del estudio de Pedersen et al, en el que hubo casi paridad (5,121–129).

**Tabla 16. Estudios epidemiológicos sobre miastenia gravis.**

Estudio/año	Localización: Región (País)	Proporción Varón/mujer	Miastenia gravis ocular (%)	Timoma (%)	Timectomía (%)	Edad de inicio (años)
<b>Robertson et al. 1998(122)</b>	Cambridge-shire (Reino Unido)	1/2	25	12	34	ND
<b>Guidetti et al. 1998(130)</b>	Reggio Emilia (Italia)	ND	36,8	21	35,1	44,5
<b>Ferrari et al. 1992(123)</b>	Trento (Italia)	1/2,2	ND	ND	ND	ND
<b>Aguiar Ade et al. 2011(124)</b>	Ceara (Brasil)	1/2,3	5,1	8,2	42,6	31,9
<b>Pedersen et al. 2011(121)</b>	Fuene (Dinamarca)	1/1,09	15	7,1	ND	63,6
<b>Montomoli et al. 2012(6)</b>	Pavía (Italia)	ND	ND	12	ND	58,3

Estudio/año	Localización: Región (País)	Proporción Varón/mujer	Misatenia gravis ocular (%)	Timoma (%)	Timectomía (%)	Edad de inicio (años)
Huang et al. 2013(125)	Sur de China	1/1,15	67,4	14,8	ND	44,8
Díaz et al. 2013(131)	Alicante (España)	1/1,8	29,7	16,6	40,5	45,2
Martinka et al. 2018(126)	Eslovaquia	1/1,34	ND	5,9	ND	35,8(1977- 1989) a 60 (2010- 2015)
Cea et al. 2018(132)	Santiago Sureste (Chile)	1/2,2	46,4	13,3	ND	38,7
Zieda et al. 2018(128)	Letonia	1/2,8	24,5	21,8	18,16	43,6
Maddison et al. 2019(129)	Midlands del este (Inglaterra)	1/0,76	54,2	6,7	15,8	63
Aguirre et al. 2020(127)	Buenos Aires (Argentina)	1/1,7	52	11,6	ND	38
Such et al.	Alicante (España)	1/0,98	45,05	9,89	19,78	61,34

Aunque no se trate de la misma variable, si consideramos como similares edad de inicio y edad de diagnóstico podemos observar que en nuestra cohorte la mediana de edad al diagnóstico fue de 61,34 años, más parecida a la edad de inicio comunicada en los estudios de Montomoli et al (6), Pedersen et al (121) y Maddison et al (129) que a las edades de inicio del resto de estudios en los que fue menor. Esta variable también fue parecida a la comunicada por Martinka et al entre los años 2010 y 2015. Notable reseñar cómo en este estudio aumentó notablemente la edad de inicio entre los años 1977-1989 y 2010-2015, indicando tal vez una mejora en el diagnóstico de miastenia grave en pacientes de edad más avanzada (por aumento de esperanza de vida, por mejora en los protocolos de diagnóstico y atención a pacientes ancianos o por un aumento en el diagnóstico de miastenia ocular en edades más avanzadas con síntomas por los que antes quizás no consultaban los pacientes) (126).

Puede que esta diferente edad de inicio o de diagnóstico vaya unida a las diferencias señaladas en la proporción de mujeres, tal y como podemos observar en los estudios de Aguiar et al y Cea et al, en los que la proporción varón/mujer fue de 1/2,3 y 1/2,2, respectivamente, con una edad de inicio de 31,9 años y 38,7 años (más de 20 años menor que en nuestra cohorte) (124,132). Si comparamos con estudios con una edad de inicio mayor, Huang et al y Díaz et al (alrededor de 45 años), la proporción de mujeres disminuye respecto a los hombres, aunque sigue siendo mayor (125,131), con excepción del estudio en Letonia (128), con edad de inicio parecida a Huang y Díaz pero con una proporción mucho mayor de mujeres. En el caso de Pedersen et al se llega a prácticamente paridad entre hombres y mujeres, con una edad de inicio de 63 años (121), siendo muy parecida la edad de diagnóstico en nuestra cohorte. Se ha descrito un primer pico de incidencia de miastenia gravis entre mujeres jóvenes, tal y como se reseñó en una revisión de estudios epidemiológicos (3), que puede explicar el hallazgo en algunos estudios de una menor edad de inicio y una mayor proporción de mujeres.

En nuestra cohorte, el grupo más frecuente por grupo de edad al diagnóstico fue el de varones mayores de 60 años (28 de 45 hombres), coincidiendo con el segundo pico de incidencia de la enfermedad (varones por encima de los 60 años) (3).

También encontramos notables diferencias en la proporción de pacientes con miastenia gravis ocular, en nuestra cohorte el 45,05% tenían una forma ocular, mayor porcentaje que en los casos de Robertson et al, Guidetti et al, Aguiar et al, Pedersen et al y Díaz et al (121,122,124,130,131), pero menor que en el estudio de Huang et al y el de Aguirre et al (125,127). Una de las razones que pueden explicar este hecho es una mediana de tiempo de evolución de 7 meses, pudiendo indicar un estadio inicial de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, que quizás varios años más tarde puedan pasar a formas generalizadas de la enfermedad. Es curioso observar que nuestro porcentaje de pacientes con miastenia ocular fue parecido al encontrado por Cea et al, a pesar de la diferencia tanto en proporción varon/mujer como en edad de inicio (132). El estudio con mayor proporción de formas oculares fue Maddison et al, con un 54,2%, siendo también el estudio con mayor edad de inicio y menor proporción de mujeres (129), poniendo de manifiesto ese segundo pico de incidencia de la enfermedad en varones mayores de 50-60 años.

Otra diferencia notable es la menor proporción de pacientes timentomizados en comparación con el resto de estudios, entre el 30-40% en comparación con un 19,78% en nuestra cohorte (122,124,130,131), más parecido al estudio de en las Midlands del Este, que contaba también con una mayor proporción de pacientes con miastenia ocular y mayor edad de inicio (129). A pesar de que el porcentaje de pacientes con timoma (9,89%) se asemeja a los encontrados en la mayoría de estudios, entre un 8-17% (6,121,122,124,125,127,130) y de que todos los pacientes con timoma excepto uno fueron timentomizados. Esta diferencia tal vez sea explicable por una mayor edad de diagnóstico y mayor proporción de formas oculares en nuestra cohorte respecto a los cuatro estudios mencionados, teoría apoyada por los números encontrados en el estudio de Maddison et al, con menor porcentaje de pacientes con timoma, mayor porcentaje de pacientes con miastenia ocular, mayor edad de inicio, y por tanto menor proporción de pacientes timentomizados que en nuestro estudio (129). En nuestra cohorte 19 pacientes (20,88%) tenían miastenia grave generalizada y menos de 50 años en el momento del diagnóstico. El 42,10% de los pacientes no había sido timentomizado.

Cabe recordar que en nuestro caso se cumple la recomendación de buena práctica de las guías europeas de tratamiento de enfermedades neuromusculares autoinmunes (nivel A) sobre la realización de timentomía a todo paciente que presente un timoma (18). Sin embargo, en pacientes sin timoma las recomendaciones no son tan claras y existe controversia.

En el año 2016 Wolfe y colaboradores realizaron el primer ensayo clínico aleatorizado sobre el efecto de la timentomía en pacientes con forma generalizada, con anticuerpos antirreceptor de acetilcolina y sin timoma. En dicho estudio pudieron observar que las hospitalizaciones por exacerbación, la dosis de prednisona durante el estudio de 3 años y el requerimiento de inmunosupresión con azatioprina fue menor en el grupo de pacientes a los que se les practicó una timentomía (133). Por tanto, además de tener en cuenta las recomendaciones según el tipo serológico de miastenia grave, en general se recomienda timentomía según el algoritmo de Keesey: la timentomía está recomendada en aquellos pacientes relativamente sanos cuyos síntomas miasténicos interfieren tanto en sus vidas como para considerar una cirugía torácica mayor. Además, el riesgo de la cirugía aumenta con la edad y la edad a la que los riesgos de la cirugía superan los beneficios debe individualizarse en cada paciente (28). En nuestra cohorte de estudio el 28,57% de los pacientes alcanzó una clase MGFA máxima mayor a IIb, es decir que un

alto porcentaje de los pacientes no tuvo durante el estudio síntomas miasténicos graves que pudieran interferir en su vida diaria y por tanto, pudieran justificar la realización de una timectomía. Cabe destacar que en el ensayo clínico previamente comentado los pacientes incluidos tenían una clase MGFA entre II y IV y debían tener miastenia gravis generalizada (133).

En cuanto al tratamiento para miastenia grave utilizado, al igual que en la cohorte de Diaz et al la mayoría de los pacientes recibió en algún momento piridostigimina (94,51% vs 100%), sin embargo una menor proporción de pacientes recibió corticoides (64,84% vs 73%) y una mayor proporción recibió inmunosupresores (65,93% vs 50,1%) durante el periodo de estudio, en consonancia con las pautas de tratamiento recomendadas y con la utilización de inmunosupresores como ahorradores de corticoides.

Como tratamientos especiales cabe destacar una gran diferencia en el uso de plasmaféresis e inmunoglobulinas. En el caso de plasmaféresis tuvimos una utilización mucho menor que en estudio de Diaz et al (plasmaféresis: 3,5% vs 13,5%) y algo mayor en el caso de las inmunoglobulinas (27,47% vs 21,6%), probablemente por una notable menor proporción de pacientes con la forma generalizada en nuestra cohorte y una mayor facilidad de uso de las inmunoglobulinas intravenosas respecto a la plasmaféresis (131).

También hay que reseñar que en nuestro estudio todas estas variables fueron recogidas durante siete años, mientras que en el estudio de Diaz et al se revisó toda la evolución de la enfermedad, por lo que esa diferencia en tratamientos podría estar también justificada por ello.

Al igual que en el estudio de Diaz et al, el inmunosupresor más utilizado fue la azatioprina (47,25% vs 35,1%) seguido también por micofenolato de mofetilo (29,67% vs 16,2%) y la ciclosporina A (6,59% vs 8,1%), pero en nuestro caso el tacrolimus (5,49% vs 2,7%) fue más utilizado (131).

### ***c. Consumo de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas.***

De 91 pacientes, casi la totalidad (94,51%) tuvo prescrito al menos un fármaco relacionado con agravamiento de síntomas de miastenia grave durante el periodo de seguimiento. Este hallazgo no es contrastable con otros estudios al ser la primera vez que se comunica este dato, indicando que en la práctica clínica no se suelen seguir las recomendaciones de evitar este tipo de medicamentos, tal vez al dificultar el tratamiento de morbilidades concomitantes y poder causar lagunas terapéuticas en algunos casos. Sin embargo las razones reales de este hecho no fueron objeto de este estudio y exceden los objetivos del mismo, al igual que desconocemos el perfil del médico prescriptor (Atención Primaria, Neurólogo u otra especialidad).

Hay que tener en cuenta que los fármacos relacionados con exacerbaciones más frecuentemente prescritos en esta cohorte durante el periodo de seguimiento fueron quinolonas, macrólidos, estatinas y benzodiazepinas, cuatro grupos de fármacos ampliamente utilizados en cualquier tipo de paciente. Las benzodiazepinas fueron clasificadas como fármacos contraindicados en pacientes con miastenia por estar así contemplado en ficha técnica, sin embargo fue el cuarto grupo farmacológico más frecuentemente prescrito. Otros fármacos clasificados como contraindicados y prescritos en nuestra cohorte fueron los hipnóticos Z, butilescopolamina, anitespasmódicos urinarios, suplementos orales de magnesio y opioides fuertes como buprenorfina. Las estatinas fueron clasificadas en este estudio en el grupo de fármacos con nivel de precaución medio, y los antibióticos (quinolonas y macrólidos) como nivel alto de precaución.

Las razones por la que se prescribieron fármacos con contraindicación en ficha técnica en pacientes con miastenia gravis exceden los objetivos del estudio pero probablemente no sean un hecho aislado, principalmente al tratarse de medicamentos muy frecuentemente utilizados en población general.

Aunque a priori podríamos pensar que fuera del ámbito de la neurología los médicos tienden a buscar la opinión de un neurólogo a la hora de tratar comorbilidades en pacientes con miastenia gravis, en este estudio se observa que muchos tratamientos de los prescritos son de amplio uso en el ámbito de atención primaria y además estaban

contraindicados o habían sido relacionados con agravamiento de síntomas. Esto pudo dar lugar a la paradoja de infratratarse ciertas comorbilidades pero a su vez utilizar para las mismas fármacos relacionados con agravamiento de síntomas de miastenia. Este posible hecho no fue recogido en el estudio, por lo que no es posible arrojar luz sobre el mismo.

#### ***d. Descripción de episodios de exacerbación y cálculo de la tasa de incidencia anualizada.***

Algo más de la mitad de los pacientes tuvo al menos un episodio de agravamiento de los síntomas de la enfermedad durante el periodo de estudio, suponiendo una tasa de 1 episodio de agravamiento cada tres años. Además, el 18,7% de los pacientes acumuló la mayoría de episodios de agravamiento (tuvieron más de 2 episodios de agravamiento durante el periodo de estudio).

Que tengamos conocimiento sólo existe otro estudio en el que se cuantificó el porcentaje de pacientes con exacerbación. En este estudio centrado en mujeres con miastenia gravis generalizada, el 67% de las mujeres premenopáusicas con miastenia gravis generalizada tuvieron exacerbación sintomatológica durante los 2 ó 3 días antes del periodo menstrual (134). En nuestro caso el 62% de los pacientes con miastenia generalizada tuvo al menos 1 episodio de agravamiento. Sin embargo, no podemos comparar dicho porcentaje al tratarse únicamente de exacerbaciones relacionadas con la menstruación incluyendo un grupo muy específico de pacientes y exacerbaciones por una única causa, siendo difícilmente comparable con nuestra cohorte y diseño de estudio.

En el ensayo de Wolfe et al sobre el efecto de la timectomía en pacientes con miastenia grave generalizada y sin timoma no se notificó la tasa de incidencia de exacerbaciones, únicamente el porcentaje de pacientes con ingresos por exacerbaciones durante los tres años que duró el estudio (17% en el grupo de pacientes timectomizados vs 48% de los pacientes sin timectomía) (133). Este dato es difícil de comparar con nuestra cohorte, ya que en el estudio de Wolfe todos los pacientes incluidos tenían miastenia generalizada, entre 18 y 65 años y un estadio MGFA entre II y IV en contraposición con nuestra cohorte, en la que una parte importante de pacientes tenía la forma ocular,

clasificación MGFA menor o igual a IIa y más del 50% de los pacientes tenían más de 60 años. Además, en nuestro estudio casi la mitad de los pacientes timectomizados presentaban timoma, a diferencia del estudio de Wolfe, en el que el diagnóstico de timoma era un criterio de exclusión (133).

En otro estudio reciente sobre factores asociados a exacerbaciones agudas en miastenia grave contabilizaron 212 exacerbaciones en 77 pacientes (36,32%) (57). Existen importantes diferencias entre ambos estudios, comenzando por una diferente definición de episodio de agravamiento. En el estudio de Gummi et al definieron episodio de exacerbación como desarrollo de disfagia, fallo respiratorio agudo o discapacidad funcional grave que impedía la actividad física. En nuestra definición incluimos todo evento de agravamiento de la sintomatología de la enfermedad en el que fuese necesario el inicio o modificación del tratamiento antimiaisténico y como exacerbación grave a todo episodio de agravamiento que requiriera ingreso y/o tratamiento con inmunoglobulinas o plasmaféresis. Aún así, si equiparamos nuestra definición de episodio grave con su definición de exacerbación, observamos 45 episodios en 18 pacientes (19,78%), casi la mitad, a pesar de tener poblaciones con una mediana de edad y una distribución por sexo parecida. En este estudio el 52% de los pacientes presentó una clase I MGFA en el momento del diagnóstico, frente a un 45,05% de formas oculares al diagnóstico en nuestro estudio. Sin embargo, al no informar de la clasificación MGFA previa al agravamiento o en la última consulta, no sabemos si quizás esta diferencia en exacerbaciones pudo ser debida a un mayor número de pacientes con un peor status de la enfermedad que los pacientes de nuestra cohorte. Tampoco calcularon la tasa anual de incidencia de episodios de agravamiento, siendo nuestro estudio el segundo hasta la fecha que calcula dicha variable, y el primero en una población más representativa (no sólo mujeres con miastenia generalizada).

Es importante destacar que la tasa anualizada de episodios de agravamiento graves fue baja (1 evento grave cada 8 años), y que aproximadamente la quinta parte de los pacientes tuvo al menos un episodio de agravamiento grave. Al encontrar una baja tasa de eventos graves nuestro tiempo de seguimiento debería alargarse para ser capaz de detectar un mayor número de eventos y aumentar así la capacidad de detección de los mismos junto a la posibilidad de estudiar más exhaustivamente posibles causas o factores precipitantes. Se necesitan más datos sobre la incidencia de exacerbaciones

en pacientes con miastenia gravis y concretamente sobre agravamientos graves para caracterizar mejor la situación y manejo de los pacientes.

Cabe destacar también la gran diferencia en dicha tasa según el tipo de miastenia grave (ocular vs generalizada), 0,2 en caso de la forma ocular (0,02 en eventos graves) frente a 0,48 en caso de la forma generalizada (0,2 en eventos graves), en consonancia con el curso conocido de ambos tipos de miastenia.

En pacientes sin timentomizar, la tasa anual de exacerbaciones fue algo menor que en el caso general (0,2 vs 0,35).

Una de las limitaciones del estudio es que agrupamos a todos los pacientes a la hora de estimar la tasa de agravamientos sin tener en cuenta el tiempo de evolución (recién diagnóstico o larga evolución) o el estadio. La principal razón fue el pequeño tamaño muestral, pero quizás sea un hecho relevante para futuros estudios.

Otra limitación importante es el corto seguimiento para la detección de agravamientos graves, ya que al resultar una tasa de episodios graves de 1 evento por paciente cada 8 años sería necesario un mínimo de 10 años de seguimiento para aumentar la potencia de detección.

#### ***e. Causas de exacerbación.***

En cuanto a las causas atribuidas y reflejadas en la historia por los neurólogos responsables, cabe destacar el alto porcentaje de causas desconocidas tanto en el caso de agravamientos de cualquier gravedad (casi 60%) como en el caso de eventos graves (casi 70%). En el estudio de Gummi et al ésta también fue la principal causa, pero en su caso el porcentaje fue mucho menor, quedando filiadas casi el 80% de las exacerbaciones (57).

En nuestro estudio observamos un mayor porcentaje de exacerbaciones graves debidas a dosis insuficiente de fármaco antimiastrénico (16,67%) , pero aquí hay que reseñar que

en nuestro caso dentro de esta categoría se incluyó tanto dosis insuficiente por no haber alcanzado aún la dosis diana como falta de adherencia al tratamiento (5% más 8% en el caso de Gummi et al (57)).

Si sumamos en este estudio las causas atribuidas a enfermedades infecciosas (con vacuna o sin ella), observamos un porcentaje (30%) superior al nuestro (10,64%), y supondría la causa principal en el estudio de Gummi y colaboradores (57).

Por último, destacar que en nuestro caso ninguna exacerbación grave fue atribuida al uso de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas de miastenia gravis, mientras que en el estudio citado encontraron un 19% de exacerbaciones cuya causa fue el uso de uno de estos fármacos (57).

Puede que estos resultados sean consecuencia del diseño retrospectivo del estudio y denote un sesgo de información, pero quizás también sean un reflejo de un posible carácter multifactorial de las causas de exacerbación de la enfermedad y de la dificultad para filiar los episodios de exacerbación.

#### ***f. Características de la cohorte según tipo de miastenia gravis y número de episodios de agravamiento.***

Explorando la distribución de las distintas variables recogidas en función del diagnóstico y según el número de agravamientos cabe destacar:

Una mayor frecuencia de miastenia gravis ocular entre hombres y de generalizada entre mujeres.

La distribución de ciertas variables concuerda con las características epidemiológicas de la miastenia gravis:

- Peor control de síntomas en pacientes con miastenia generalizada (un mayor número de pacientes alcanzaron una clasificación MGFA máxima mayor o igual a IIb en el caso de la forma generalizada).
- Menor edad al diagnóstico en caso de miastenia gravis generalizada y mayor dispersión de la misma.
- Una mediana del tiempo de evolución algo menor en el caso de pacientes con forma ocular, en línea con la presentación de síntomas oculares como primera forma clínica de aparición en muchos pacientes que con el tiempo quizás pudiera evolucionar a formas generalizadas.
- Mayor dispersión en la mediana de tiempo de evolución entre los pacientes con miastenia generalizada (con un tiempo de evolución máximo entre los pacientes con miastenia ocular notablemente menor que en el caso de la forma generalizada, poco más de 20 años vs más de 40 años).
- Mayor número de pacientes timectomizados con miastenia generalizada. El 30% de los pacientes con la forma generalizada fueron timectomizados frente a un 7,32% de los pacientes con miastenia ocular. En línea con las recomendaciones de tratamiento quirúrgico.

Hubo un mayor porcentaje de pacientes con al menos un fármaco relacionado con agravamientos prescrito durante el periodo de estudio que no tuvo ningún episodio de agravamiento. El porcentaje de pacientes sin ningún fármaco relacionado con exacerbaciones prescrito con 0, 1 ó 2 episodios de agravamiento fue prácticamente el mismo y siempre inferior al porcentaje de pacientes con al menos 1 medicamento relacionado con exacerbaciones prescrito.

En el caso de fármacos contraindicados siguen siendo mayores los porcentajes de pacientes con al menos una prescripción sin eventos de exacerbación, pero ya observamos diferencias en el porcentaje de pacientes sin ningún fármaco prescrito con 0, 1 ó 2 episodios de agravamiento. En este caso estos porcentajes también fueron siempre inferiores al porcentaje de pacientes con al menos 1 medicamento contraindicado prescrito con con 0, 1 ó 2 agravamientos.

En el caso de la variable sexo observamos un comportamiento similar en mujeres y hombres, con mayor porcentaje en ambos casos de pacientes sin exacerbaciones, menor porcentaje en caso de 2 ó más agravamientos y el menor en caso de una exacerbación.

Diagnóstico: entre los pacientes sin eventos el diagnóstico más frecuente es de miastenia grave ocular, entre los pacientes con una exacerbación es más frecuente la forma generalizada y entre los pacientes con 2 ó más agravamientos la diferencia para la miastenia gravis generalizada es aún mayor.

El porcentaje de pacientes no timectomizados disminuye notablemente en el caso de pacientes con una exacerbación pero tiene un ligero repunte en caso de 2 ó más agravamientos. En el caso de pacientes timectomizados cabe destacar un notable número con 2 ó más eventos.

En cuanto a la presencia de timoma o hiperplasia tímica observamos un comportamiento similar entre timoma e hiperplasia tímica, con un mayor número de pacientes con 1 ó más exacerbaciones que pacientes sin eventos pero sin que esta diferencia sea notable. En este caso hay que tener en cuenta la baja frecuencia de aparición de timoma e hiperplasia tímica en la cohorte de pacientes, y por tanto la dificultad de poder analizar esta variable de forma aislada y de estudiar su posible interacción con la variable timectomía.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue similar en los tres grupos de pacientes, pero a pesar de solaparse sus intervalos de confianza, en el caso de 2 ó más agravamientos parece tender a una menor edad al diagnóstico. Quizás aquí también sería interesante conocer su posible interacción con el tipo de miastenia.

En el caso del tiempo de evolución a pesar de solaparse los intervalos de confianza de las medianas en los tres grupos, cabe destacar la similaridad de las figuras en el caso de ningún agravamiento y de 2 ó más exacerbaciones. Sin desgranar el tipo de miastenia puede que sea complejo poder establecer conclusión alguna. En este caso también sería de interés conocer la posible influencia de la edad al diagnóstico junto al tiempo de evolución y el tipo de miastenia.

***g. Exploración de asociación de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas y episodios graves de exacerbación.***

Al tratarse de eventos relacionados con el tiempo para poder explorar una posible relación entre las distintas variables registradas y el riesgo de sufrir un agravamiento es necesario realizar un análisis tipo supervivencia. Además, al tratarse de eventos repetidos (un mismo paciente puede sufrir más de un episodio durante el periodo de seguimiento) debemos aplicar técnicas estadísticas que tengan en cuenta este hecho. Por lo tanto, primero se realizaron las curvas de Nelson-Aalen univariadas para explorar posibles relaciones de las distintas variables con la aparición de episodios de agravamiento de síntomas y después se construyó un modelo de eventos repetidos tipo Andersen-Gill.

En el caso de la miastenia grave es habitual que un mismo paciente pueda presentar en un determinado periodo de tiempo ninguno, uno o varios episodios graves de agravamiento de síntomas, parece por tanto de vital importancia aplicar un modelo estadístico que tenga en cuenta la naturaleza repetitiva del evento a estudio y que permita poder incluir toda la información relativa a las variables recogidas durante todo el periodo de estudio sin excluir a los pacientes tras el primer evento, tal y como ocurriría en caso de utilizar un análisis de supervivencia tradicional (61).

El análisis de datos tipo tiempo hasta evento o análisis de supervivencia se realiza más frecuentemente mediante modelos que ignoran la recurrencia de un evento (eventos múltiples o repetidos) o ignorando el hecho de que los eventos recurrentes en un mismo sujeto pueden estar correlacionados. Además, este tipo de análisis se lleva a cabo con modelos de riesgo continuo que pueden no ser aplicables a determinadas condiciones clínicas con riesgo discontinuo (como infecciones, episodios de discapacidad, hospitalizaciones, etc). Cuando se analizan resultados tipo tiempo hasta evento con modelos de riesgo discontinuo, el sujeto no está en riesgo de otro evento mientras el evento previo tiene lugar o mientras está bajo tratamiento. Los modelos apropiados para el análisis de eventos recurrentes incluyen los modelos marginales, los modelos de fragilidad o los modelos de coeficientes aleatorios (135). La elección del modelo dependerá de si los eventos están ordenados y de si el paciente sólo puede estar en riesgo de tener un evento cada vez (y no eventos diferentes a la vez). Otra diferencia entre los distintos modelos es la forma en que los eventos repetidos son ajustados a un

modelo, asumiendo que los eventos futuros sólo dependen del pasado inmediato o proceso de Markov (Andersen-Gill, Prentice, Williams y Peterson, Wei, Lin y Weissfeld), mientras que otros asumen dependencia de efectos aleatorios compartidos (modelos de fragilidad) (61).

El modelo de Andersen-Gill utiliza un proceso de contaje de todos los episodios en una escala de tiempo, y esta escala no comienza de nuevo en cero tras un episodio. Los datos para cada paciente deben ser incluidos en el proceso de contaje teniendo en cuenta el tiempo hasta el inicio del episodio, tiempo en el que termina y el indicador de dato censurado para cada evento. Los datos se organizan como una sola entrada por sujeto y episodio, es decir, un sujeto con múltiples eventos es considerado como múltiples sujetos con un evento para el análisis. Este modelo asume que todos los tipos de evento son iguales o indistinguibles y no permite que en un mismo tiempo ocurran dos eventos simultáneos. El resultado de interés es el tiempo desde la aleatorización o entrada en el estudio hasta la ocurrencia del evento (escala completa de tiempo). La tasa de incidencia se calcula como número de eventos por persona-tiempo y también se calcula el hazard ratio (HR) de las variables independientes. Es un modelo adecuado cuando las correlaciones entre eventos para cada individuo son inducidas por covariables medidas. Generalmente es el indicado para analizar datos cuando toda la dependencia entre eventos subsecuentes es mediada por covariables que varían a lo largo del tiempo y cuando el interés está centrado en el efecto global de la intensidad de la ocurrencia de un evento recurrente. Esta aproximación ha sido utilizada para evaluar la ocurrencia repetida del carcinoma de células basales o las hospitalizaciones por cualquier causa en pacientes ancianos con enfermedades cardiovasculares (61,135).

En la búsqueda de posibles relaciones entre las distintas variables recogidas en el estudio y el riesgo de sufrir un episodio grave de agravamiento de síntomas de la miastenia grave, construimos un modelo Andersen-Gill multivariado con las variables con relación estadísticamente significativa en el análisis univariado. Cabe destacar el caso de patología tímica, que no alcanzó significación estadística en el análisis univariado y por tanto no se incluyó en el multivariante, pero que requiere una pequeña reseña de las consecuencias en caso de haberla incluido en el modelo exploratorio. En nuestro caso, la variable patología tímica abarcaba timoma e hiperplasia tímica. No pudimos utilizar dos variables separadas por el pequeño tamaño muestral, pero además

es importante destacar que no pudimos asegurar que ninguno de los pacientes sin timentomizar no tuviera hiperplasia tímica. Sólo se puede asegurar el diagnóstico de hiperplasia tímica tras la timentomía y únicamente podemos saber si el timo presenta alguna anomalía con técnicas de imagen apropiadas, por lo que en caso de haber sido incluida en el análisis posterior podríamos haber incurrido en un sesgo, al haber podido clasificar a pacientes con patología tímica como libres de la misma, artefactando los resultados. Por estos mismos motivos tampoco pudimos estudiar una posible interacción entre patología tímica y timentomía.

Al tener un pequeño tamaño muestral y tratarse de un objetivo exploratorio no se llevaron a cabo análisis más complejos de otras posibles interacciones o factores confusores.

Estudios previos han identificado como posibles factores influyentes en el curso clínico de la enfermedad la edad, el género (136) y el tiempo de evolución de la enfermedad (137), y como posibles desencadenantes de exacerbaciones el inicio tardío de la enfermedad, la presencia de otras enfermedades autoinmunes (56), infecciones respiratorias, estrés, microaspiraciones, cambios en la medicación o cirugías (57,138,139). A diferencia de estudios previos, en nuestro caso sólo encontramos una posible asociación con un mayor riesgo de exacerbaciones graves tener miastenia gravis generalizada y haber sido timentomizado.

Existen algunos estudios que han explorado los factores relacionados con un mejor pronóstico de pacientes con miastenia tras timentomía (133,140,141). Zheng et al encontraron que un mejor estadio (MGFA I ó II) previo a la timentomía estaba asociado más consistentemente con remisión de la enfermedad tras la cirugía que tener un estadio III de la MGFA y la presencia de timoma. Además, la presencia de hiperplasia tímica linfoide y síntomas graves podían afectar negativamente al pronóstico de los pacientes tras timentomía (141). Esto podría indicar que la timentomía como factor aislado no explicaría suficientemente un mejor o peor control sintomático, sino que habría que tener en cuenta la patología tímica subyacente y la situación sintomatológica antes de la operación. Esta última variable no estaba disponible en muchos de los casos por lo que no pudo ser incluida en el estudio. Además, al tener un pequeño tamaño muestral de pacientes timentomizados no pudimos estudiar adecuadamente la influencia de la patología tímica y la timentomía en la evolución de la enfermedad.

Por otro lado, distintos autores han comunicado que la timectomía mejora la evolución de la miastenia gravis (133), pero también se ha encontrado que pacientes con timoma a pesar de haber sido timectomizados tienen peor evolución de la enfermedad que pacientes sin timoma (140,142). Aunque la timectomía mejore parcialmente la evolución de la enfermedad en pacientes con timoma, no será superior que en los pacientes sin timoma (140,142–144).

Recordemos que de los 18 pacientes timectomizados, 8 tenían timoma y 4 hiperplasia tímica, dejando 6 pacientes sin alteraciones tímicas. Además, el hecho de que un paciente sufra una timectomía ya es un sesgo para un análisis comparativo con los que no la tienen, pues se opera a los más graves, por lo que parece lógico prever que entre los pacientes sin timectomizar se encuentren pacientes menos graves y con un supuesto menor riesgo de tener exacerbaciones de la enfermedad.

En nuestro centro, el criterio para timectomía correspondió al establecido por la guía 2010 de la European Federation of Neurological Societies(18), diagnóstico de miastenia generalizada y menos de 60 años, o tener un timoma. En el caso de pacientes con la forma ocular se contempló la cirugía en el caso de precisar inmunosupresores y tener menos de 60 años.

Cabe destacar también, que el estudio de bondad de ajuste muestra margen de mejora en la construcción del modelo al no ajustarse completamente a la perpendicular. Es decir, puede ser un reflejo de que la variable timectomía por sí sola no sea capaz de explicar un mayor riesgo de aparición de exacerbaciones graves. Tal vez exista una interacción entre timectomía y la presencia de timoma y/o hiperplasia tímica, o incluso que no se trate de una interacción simple entre presencia de timoma o hiperplasia tímica y timectomía, sino que pueda influir también el estadio previo a la cirugía, tipo de cirugía o presencia de tejido tímico residual. Quizás estudios con un mayor tamaño muestral, mayor tiempo de seguimiento y que tengan en cuenta otras variables puedan arrojar luz en este tema.

La segunda variable con asociación con los agravamientos graves fue el tipo de miastenia gravis, encontrando un mayor riesgo de exacerbaciones graves en pacientes diagnosticados de miastenia grave generalizada frente a la ocular. En este caso puede que el diagnóstico no sea una causa en sí de agravamientos, sino el reflejo del propio curso de la enfermedad. Pacientes con miastenia generalizada tendrán un curso más

insidioso y una mayor incidencia de exacerbaciones graves que pacientes con la forma ocular.

No encontramos asociación entre el uso de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas de miastenia y un mayor riesgo de exacerbaciones graves, a diferencia de un estudio previo (57). Como hemos comentado, existen importantes diferencias entre ambos estudios, diferente definición de episodio de agravamiento y sin información de la clasificación MGFA previa al evento o en la última consulta. Existe otra diferencia de gran importancia, el análisis estadístico de los datos. En el estudio de Gummi et al utilizaron regresión de Poisson, que aunque puede ser un método útil para analizar eventos repetidos no tiene en cuenta el fenómeno de sobredispersión que en la aparición de exacerbaciones en miastenia sucede (unos pacientes sin agravamientos, otros con pocos eventos y algún paciente con muchos episodios).

Al no disponer de una muestra grande no se pudieron analizar los distintos grupos de fármacos por separado pero es importante recordar que los tres grupos de fármacos más frecuentes fueron quinolonas, macrólidos, estatinas y benzodiacepinas.

También es importante reseñar que en el análisis univariado sorprendentemente los fármacos relacionados con agravamientos se comportaron como un factor protector y no de riesgo. Razón de más para estudiar los distintos grupos de medicamentos por separado e incluir como covariables todo posible factor de riesgo, protector o confusor y poder así dilucidar su papel real en el curso de la enfermedad.

Comenzando por los antibióticos más frecuentemente prescritos, recordemos que tanto quinolonas como macrólidos fueron clasificados en los grupos de nivel alto o medio de precaución según tengamos en cuenta principios activos aislados o los grupos. En este caso cabe resaltar que el uso de antibióticos influye en el control de otro factor relacionado con agravamiento de síntomas, las infecciones. Tal vez un control temprano de las infecciones pueda pesar más globalmente que el efecto sobre la placa neuromuscular de fármacos como quinolonas o macrólidos. Esto implicaría que quizás las infecciones puedan ser el factor desencadenante de agravamientos más importante y que su control precoz pueda jugar un papel como factor protector, además de poder indicar la necesidad de un estudio de su posible interacción con el uso de antibióticos

para establecer la influencia real de estas dos variables sobre la aparición de exacerbaciones. Esta hipótesis necesita estudios exhaustivos capaces de corroborarla.

En el caso de las benzodiazepinas es importante recordar que se incluyeron en el grupo de fármacos contraindicados y que principalmente se utilizan como ansiolíticos (otro factor de riesgo relacionado con los agravamientos) y como hipnóticos. En este último caso las dosis suelen ser bajas y quizás no afecten tanto a la funcionalidad de la placa neuromuscular, esto sumado al control de la ansiedad han podido ejercer un cierto papel protector, a pesar de ser fármacos contraindicados en pacientes con miastenia. Este hallazgo es también importante, y precisaría nuevos estudios que analizaran el posible papel del sueño y el descanso nocturno como factor protector, al igual que la necesidad de un estudio de la posible interacción entre ambos. Hay que recordar que la clínica habitual de la enfermedad es vespertina y la siesta la mejora. Quizás una buena calidad de sueño es más importante que la alteración de la transmisión a nivel de la placa neuromuscular producida por fármacos benzodiazepínicos.

En el caso de estatinas es conocido su efecto tóxico a nivel muscular al poder causar rabdomiolisis y miopatías tal y como se describe en sus fichas técnicas, pero también es conocido su efecto antiinflamatorio y pleiotrópico no del todo explicado hoy en día y que parece aumentar su efecto beneficioso en otras enfermedades como las cardiovasculares. Aunque existen varios casos de exacerbaciones de la enfermedad publicados, en nuestra cohorte no pudimos analizarlas como grupo de forma separada pero en conjunto con el resto de fármacos no pudimos corroborar ese posible efecto deletéreo en la enfermedad.

Existen limitaciones para poder sacar conclusiones claras respecto al papel que juegan los fármacos relacionados con agravamientos en el curso de la enfermedad. Por un lado, no se tuvieron en cuenta dosis prescritas, la toma real de los fármacos prescritos según la historia clínica electrónica ni la adherencia a los fármacos para el control de la miastenia. Una baja adherencia, como la comunicada en un reciente estudio (145), podría comprometer la aparición de exacerbaciones y/o una mayor labilidad ante posibles factores de riesgo de exacerbación.

Tampoco se controlaron otros factores con relación conocida con la aparición de episodios de agravamiento como estrés, infecciones, ansiedad o menstruación entre otros, y que quizás supongan un efecto negativo en caso de no ser controlados mayor al que pudieran suponer los fármacos utilizados para su control. Esto requeriría también de estudios de una posible interacción entre fármacos y el síntoma, síndrome o enfermedad tratado con dicho medicamento.

Otra limitación importante es que desconocemos la exposición real de los pacientes con miastenia a estos fármacos y la frecuencia real de aparición de exacerbaciones debidas al uso de dichos fármacos. Estos dos datos marcarían el tamaño muestral necesario para poder analizar esta relación, o el diseño especial para poder estudiar una posible asociación. Al no existir en la mayoría de los casos muchos ejemplos en la literatura junto a nuestro hallazgo de una baja incidencia de agravamientos y aún más baja de eventos graves por cualquier causa, podemos presuponer una frecuencia muy baja de exacerbaciones debidas a un determinado fármaco, por lo que sería necesario un tamaño muestral elevado (mucho mayor que el utilizado en este estudio) junto a un tiempo largo de seguimiento para poder detectar alguna relación.

Al disponer de una muestra pequeña de pacientes y un seguimiento aparentemente largo (7 años) pero finalmente insuficiente, la construcción de un modelo de riesgo se planteó como exploratorio, con la intención de proporcionar nuevas hipótesis a corroborar en estudios futuros. Sin embargo es destacable que es el primer estudio hasta la fecha que ha puesto de manifiesto el amplio uso de fármacos relacionados con agravamientos de síntomas en pacientes con miastenia gravis y que ha calculado la tasa de incidencia de exacerbaciones en una muestra representativa de pacientes con miastenia grave.

Excede los objetivos de este estudio la construcción de un modelo que pueda explicar la influencia de las distintas variables analizadas en la aparición de episodios graves de agravamiento de miastenia gravis. Por tanto, estas aproximaciones tuvieron como finalidad la exploración de posibles relaciones entre las distintas variables recogidas durante el periodo de estudio y el riesgo de sufrir un episodio grave de exacerbación de la miastenia durante el periodo de estudio. Con los resultados encontrados en este sentido podemos observar que en nuestro caso, las variables que a priori deberían tenerse en cuenta en futuros estudios para un análisis más exhaustivo de una posible

relación con agravamientos serían tipo de miastenia grave y timectomía, pero sin olvidarnos de las variables que alcanzaron significación estadística en el análisis univariado (fármacos relacionados con agravamiento de síntomas, edad al diagnóstico y patología tímica). Quizás nuevos estudios pongan también el foco en variables no tenidas en cuenta en nuestro estudio (infecciones, enfermedades autoinmunes concomitantes o estrés).

Aunque fuera de los objetivos de este trabajo, no queríamos obviar hacer una pequeña mención a las posibles repercusiones de la pandemia por COVID-19 en los pacientes con MG. Actualmente desconocemos las consecuencias reales, pero algunos de los probables efectos colaterales compartidos con otras patologías serán el retraso en el diagnóstico, un menor seguimiento presencial de los pacientes y un retraso en la realización de pruebas y procedimientos debido a una saturación de los servicios sanitarios y a la reestructuración de recursos para hacer frente a la presión asistencial.

Hasta la fecha, dos guías sobre el manejo de pacientes con miastenia grave en plena pandemia COVID-19 han sido publicadas (146,147). En ellas se hace hincapié en los efectos colaterales previamente comentados, pero es notable reseñar las recomendaciones de no utilización de dos fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento de la infección por COVID-19, hidroxiclороquina y azitromicina. Los motivos de esta recomendación son, por un lado, dos motivos comunes a todo tipo de pacientes, la falta de evidencia sobre su eficacia sobre el SARS-CoV-2 y sus posibles efectos adversos (sobre todo el aumento del riesgo de prolongación del intervalo QTc, mayor si se utilizan de forma conjunta). Por otro lado, nos encontramos con motivo específico de pacientes con miastenia gravis, su posible relación con episodios de exacerbación, aumentado el desequilibrio del balance riesgo/beneficio en esta enfermedad (146,147).

# LIMITACIONES





## 8. Limitaciones

Este estudio presenta una serie de limitaciones, algunas de ellas han sido comentadas previamente.

La actualización del listado de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas intentó ser lo más exhaustiva posible, por eso se combinó el método de búsqueda bibliográfica de casos con la búsqueda en fichas técnicas de precauciones, contraindicaciones o efectos adversos relacionados con agravamiento de síntomas en miastenia grave. Aunque existen aún a día de hoy fichas técnicas no fraccionadas que pudieron no ser detectadas en la búsqueda mediante la web CIMA de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, con la búsqueda bibliográfica y los listados previos existentes es presumible que fármacos de uso habitual no pudieran quedar fuera de la nueva actualización. Además, con esta búsqueda en ficha técnica nos aseguramos de incluir fármacos que por poco uso o por falta de publicación de casos no hubieran sido detectados únicamente a través de revisión bibliográfica. Como en todo estudio sobre posibles reacciones adversas de los medicamentos hay que tener en cuenta un sesgo de publicación, ya que en muchos casos las reacciones adversas no son notificadas a las autoridades sanitarias ni tampoco son publicadas.

Tras la localización de los fármacos relacionados en la literatura con agravamientos de miastenia gravis, creamos una clasificación para ordenar y categorizar la información encontrada. Esta clasificación tiene varias limitaciones que impiden su posible uso en la práctica clínica. No tiene en cuenta la calidad de la evidencia existente al no analizar cada caso comunicado, no incluye información no publicada ni de bases de datos de notificación de reacciones adversas de medicamentos (como FEDRA o EudraVigilance), no tiene en cuenta la exposición real a los fármacos (en pacientes con miastenia gravis es desconocida actualmente) y no analiza de forma pormenorizada la gravedad ni duración de los episodios de agravamiento publicados ni si se controlaron con algún tratamiento.

Limitado número de casos. se trata de un estudio unicéntrico con una cohorte de 91 pacientes con miastenia, aunque en nuestro caso, al haber aplicado modelos de eventos recurrentes se produce un aumento estadístico de la muestra (un paciente con dos

eventos es igual a dos pacientes con un evento). Cabe recordar que la miastenia gravis es una enfermedad poco frecuente y que otros estudios publicados en pacientes con miastenia gravis contaban con muestras de 126 pacientes procedentes de 36 centros en el estudio de Wolfe et al (133), 127 pacientes en el estudio de Gummi et al (57) o de 120 mujeres en el caso del estudio de Leker y colaboradores (134). Sin embargo, para el objetivo exploratorio se trata de una muestra pequeña, ya que la aparición de exacerbaciones graves por cualquier causa no es un evento con frecuencia elevada, por lo que serían necesarias muestras mayores y con un mayor tiempo de seguimiento capaces de detectar eventos poco frecuentes. Para poder calcular el tamaño muestral necesario y el tipo de diseño sería necesario conocer la exposición real de los pacientes con miastenia gravis a estos fármacos y la frecuencia real de aparición de exacerbaciones debidas al uso de dichos fármacos. Datos a fecha de hoy desconocidos.

Se trata de un estudio retrospectivo cuyos datos se recogen mediante la revisión de historias clínicas, por lo que existe la limitación de pérdida de información. En cuanto a las exacerbaciones se intentó minimizar la posible pérdida de casos al revisar también la prescripción electrónica, pudiendo detectar así cambios en la prescripción que después debían cotejarse con la historia para conocer el motivo del cambio (agravamiento, empeoramiento en el curso de la enfermedad, etc). Por ello, en el estudio la definición de episodio de agravamiento y episodio de exacerbación grave iba ligada a los fármacos utilizados para el control de la enfermedad, limitando así una posible pérdida de eventos a pesar del diseño retrospectivo. Sin embargo, quedó fuera del estudio todo episodio de agravamiento que no motivó modificación del tratamiento antimiastrénico, por lo que la tasa de incidencia de agravamientos de cualquier gravedad sería mayor que la calculada en el estudio. Aún así, parece relevante centrar los esfuerzos en la caracterización de los eventos que puedan suponer un mayor problema en cuanto a calidad de vida o incluso que puedan poner en riesgo la vida del paciente.

Este carácter retrospectivo probablemente penalizó la filiación de los episodios de agravamiento y produjo un alto porcentaje de causas desconocidas. No todas esas causas desconocidas pueden ser atribuidas al diseño del estudio, pero no podemos olvidar que el hecho de basarnos en la revisión retrospectiva de la historia clínica limita la consecución de objetivos no contemplados habitualmente en el proceso de escritura de la historia clínica. Sin embargo, sí podemos asegurar que las causas recogidas en las historias de los pacientes son fidedignas, ya que en caso de una alta sospecha por

parte del neurólogo esto quedará reflejado en la historia del paciente para mejorar el control sintomático de su enfermedad y evitar en la medida de lo posible nuevas exacerbaciones (por ejemplo en caso de que un fármaco cause una exacerbación).

Aunque es cierto que no conocemos la adherencia real de los pacientes al tratamiento para la miastenia grave ni al resto del tratamiento prescrito, a efectos de comprobación de adhesión a precauciones a seguir en la prescripción este dato es irrelevante. Sin embargo sí podría afectar al objetivo exploratorio de búsqueda de factores de riesgo potenciales de exacerbación. En caso de haber existido incumplimiento del tratamiento antimiastrénico en un porcentaje elevado de pacientes podría haberse traducido en mayor tasa de incidencia de episodios de exacerbación, que en nuestra cohorte fue baja. Cabe destacar que en nuestro caso no se encontró una relación negativa entre el uso de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas y la aparición de episodios de exacerbación y que la falta de adherencia a fármacos antimiastrénicos sí podría haber causado este fenómeno, además, al ser los antibióticos uno de los grupos de fármacos relacionados con agravamientos más frecuentemente prescritos en esta cohorte, en caso de mala adherencia se podría haber producido un mal control de la infección que podría haber motivado una mayor número de exacerbaciones, al igual que una mala adherencia al tratamiento antimiastrénico o a benzodiazepinas (dando lugar a un mal descanso nocturno o mal control de la ansiedad). Es decir, que la falta de adherencia a cualquiera de los tratamientos prescritos habría jugado tanto a favor como en contra de los resultados encontrados. Tampoco se tuvieron en cuenta dosis prescritas ni la posible influencia de determinados grupos de fármacos con el riesgo de sufrir exacerbaciones, pero al no haber encontrado asociación entre agravamientos graves y la prescripción de fármacos relacionados con exacerbaciones y contar con un tiempo de seguimiento insuficiente, no hubiéramos podido estudiar el efecto de diferentes dosis de los medicamentos ni una posible relación con determinados grupos farmacológicos.

En cuanto al estudio exploratorio de posibles factores de riesgo de exacerbación grave existen también limitaciones a tener en cuenta. No se controlaron otros factores con relación conocida con la aparición de episodios de agravamiento como estrés, infecciones, ansiedad o menstruación entre otros, y que quizás supongan un efecto sobre el curso de la enfermedad mayor al que pudieran suponer los fármacos utilizados para su control o presentar interacción con ellos. La razón fue el diseño retrospectivo, que dificulta la recolección fidedigna de estas variables. Además, aunque en este

estudio calculamos la tasa de agravamientos según tipo de miastenia gravis (ocular o generalizada) y según si el paciente había sido timentomizado o no, no tuvimos en cuenta posibles diferencias según el tiempo de evolución (recién diagnóstico o larga evolución) o el estadio. Debido al pequeño tamaño muestral no pudimos analizar posibles factores de riesgo de exacerbación según el tipo de paciente ni el tipo de fármaco.

Otra posible limitación del estudio fue la elección del modelo de eventos repetidos de Andersen-Gill. En el modelo Andersen-Gill cada paciente con múltiples eventos es tratado como un proceso contador con múltiples eventos múltiples independientes, achacando estos eventos a todas las variables dependientes observables durante todo el tiempo de seguimiento. Es decir, con el modelo Andersen-Gill el riesgo de una determinada recurrencia es independiente de las recurrencias previas y sigue la hipótesis de riesgos proporcionales. Es decir, que en caso de que los sucesivos eventos de exacerbación estuvieran también condicionados por la aparición o no de eventos previos, quedaría fuera del análisis. Esto puede dar lugar a que los estimadores del modelo estén sesgados y que sobreestimen su precisión, que en nuestro estudio se habría traducido en la detección de factores de riesgo o protección falsos. Estos no modelos no pudieron ser utilizados debido, principalmente, a una falta de sistematización en la bibliografía especializada y mayor complejidad de análisis. Sin embargo, como el análisis exploratorio no encontró asociación entre fármacos relacionados con agravamientos y los episodios de exacerbación, no parece descabellado concluir que en nuestro caso no tuvo influencia el tipo de análisis elegido. Es recomendable que en futuros estudios diseñados ex profeso para la búsqueda de factores de riesgo y protección de agravamientos, se utilicen también modelos para comprobar la independencia o dependencia de las exacerbaciones con los eventos previos.

# CONCLUSIONES





## 9. Conclusiones

1. La información existente sobre la asociación del uso de determinados fármacos y un mayor riesgo de agravamiento de síntomas en pacientes con miastenia grave es de baja calidad, antigua (la mayoría anterior al año 2007) y en muchos casos contradictoria (betabloqueantes, verapamilo). Las fichas técnicas de estos medicamentos tampoco reflejan de forma uniforme normas de precaución, contraindicación o inclusión del riesgo de exacerbaciones de miastenia gravis como reacción adversa. Por lo tanto, es necesaria la comunicación de toda sospecha de agravamiento que pueda haber sido causado o facilitado por el uso de un fármaco para mejorar la información disponible hasta la fecha, así como facilitar el desarrollo de pautas claras de recomendaciones a seguir por los médicos prescriptores.
2. En este estudio el 94,51% de los pacientes tuvo prescrito al menos un fármaco relacionado con agravamiento de síntomas durante el periodo de seguimiento y al 56,04% de los pacientes se le prescribió al menos un fármaco clasificado como contraindicado en pacientes con miastenia gravis. Estos hallazdos indican un escaso cumplimiento de las recomendaciones de precaución de uso de dichos fármacos en pacientes con miastenia gravis en esta cohorte.
3. Los grupos de fármacos más frecuentemente prescritos en esta cohorte de pacientes fueron quinolonas, macrólidos, estatinas y benzodiazepinas.
4. En esta cohorte, el 54,95% de los pacientes tuvo al menos un episodio de agravamiento durante el periodo de estudio, con una tasa anualizada de 0,35 (IC95% 0,30 a 0,41) (1 episodio de agravamiento por paciente cada 3 años). El 66,90% de las exacerbaciones fueron leves, siendo la tasa anualizada de episodios de agravamiento graves de 0,12 (IC95% 0,09 a 0,15) (1 episodio de agravamiento grave por paciente cada 8 años).

5. Es el segundo estudio hasta la fecha que ha cuantificado la incidencia de episodios de exacerbación en pacientes con miastenia gravis, y el primero en una población más representativa, pero se necesitan más datos sobre la incidencia de exacerbaciones en pacientes con miastenia y concretamente sobre exacerbaciones graves para caracterizar mejor la situación y manejo de los pacientes con la enfermedad.
6. El 59,31% de las causas atribuidas a episodios de agravamiento fueron clasificadas como desconocidas, poniendo de manifiesto la complejidad y la posible contribución de diversos factores en la aparición de exacerbaciones de miastenia gravis.
7. Tras la construcción de un modelo de eventos repetidos, en esta cohorte de pacientes identificamos como factores de riesgo de sufrir un episodio grave de agravamiento en pacientes con miastenia grave el haber sido timentomizado y haber sido diagnosticado de miastenia gravis generalizada. No encontramos asociación entre la prescripción de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas y la aparición de un episodio de exacerbación grave.
8. Son necesarios más estudios con mayores tamaños muestrales y mayor tiempo de seguimiento que corroboren estas conclusiones y puedan estudiar posibles interacciones y factores confusores. También son necesarios estudios que analicen la posible influencia de los distintos grupos de fármacos relacionados en la literatura con agravamiento de síntomas por separado con la aparición o no de episodios de agravamiento.

# LINEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN





## 10. Líneas futuras de investigación

Existen dos líneas principales a seguir con la finalización de este estudio.

1. La primera de ellas intentará corroborar el amplio uso de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas en pacientes con miastenia gravis a nivel nacional. Para ello, pretendemos llevar a cabo un estudio con la base de datos BIFAP de la Agencia Española del Medicamento, identificando a todo paciente con prescripción de piridostigmina (Mestinon®) y estudiando el patrón de prescripción de inmunosupresores en miastenia grave y de fármacos relacionados en la literatura con agravamiento de síntomas en esos pacientes.

BIFAP es una base de datos automatizada de ámbito nacional y base poblacional, a partir de registros médicos de Atención Primaria del Sistema Nacional de Salud para la realización de estudios farmacoepidemiológicos, perteneciente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y que cuenta con la colaboración de 9 Comunidades Autónomas y el apoyo de las principales sociedades científicas implicadas.

La piridostigmina tiene como casi única indicación en ficha técnica el tratamiento de la miastenia grave, y como pudimos comprobar en nuestro estudio la gran parte de los pacientes con la enfermedad han tomado en algún momento del curso de la enfermedad dicho fármaco. Es decir, que con la identificación de pacientes con prescripción de piridostigmina en BIFAP podremos identificar una muestra representativa de pacientes con miastenia gravis y así poder corroborar el amplio uso de fármacos relacionados con agravamiento de síntomas en estos pacientes.

Además, serviría también para caracterizar los grupos farmacológicos de fármacos relacionados con exacerbaciones más frecuentemente utilizados en pacientes con miastenia grave y así poder diseñar estudios futuros sobre la influencia de estos grupos más frecuentes en el curso de la enfermedad.

Esta línea de investigación se encuentra en fase de diseño y redacción del protocolo de investigación.

2. La segunda línea de investigación ampliará la muestra de estudio incluyendo cohortes de pacientes con miastenia gravis seguidas en otros centros hospitalarios y centrándose en los grupos farmacológicos de fármacos relacionados con agravamientos más frecuentemente prescritos según los resultados del estudio anterior en BIFAP. Al ampliar la muestra podríamos además estudiar posibles factores de riesgo y protectores de episodios graves de agravamiento diferentes a estos medicamentos.

# ANEXOS





## 11. Anexos:

### a. *Anexo I. Clasificación de estudio clínico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.*



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D<sup>a</sup> ANA SUCH DÍAZ  
C/ VIRIATO, 9. 5º B  
28010 - MADRID

Fecha: 30 de junio de 2017

**REFERENCIA:** ESTUDIO FASMIGRA

**ASUNTO:** NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "USO DE FÁRMACOS ASOCIADOS A AGRAVAMIENTO DE SINTOMAS EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS. INFLUENCIA EN LA SINTOMATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD.", con código CDM-PRO-2017-01



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS  
SOCIALES E IGUALDAD  
REGISTRO AUXILIAR  
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS  
SALIDA

N. de Registro: 9954 / RG 17392  
Fecha: 04/07/2017 13:46:47

**CORREO ELECTRÓNICO**

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

**DESTINATARIO: D<sup>a</sup> ANA SUCH DÍAZ**

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **28 de junio de 2017**, por **D<sup>a</sup> ANA SUCH DÍAZ**, para la clasificación del estudio titulado **“USO DE FÁRMACOS ASOCIADOS A AGRAVAMIENTO DE SINTOMAS EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS. INFLUENCIA EN LA SINTOMATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD.”**, con código **CDM-PRO-2017-01** y cuyo promotor es **Dra. Carmen Díaz Marín. Jefe Servicio Neurología. Hospital General Universitario Alicante**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)<sup>(2)</sup>. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS <sup>(3)</sup> la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. <sup>(4)</sup>

Madrid, a 30 de junio de 2017

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE  
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García



<sup>1</sup> Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

<sup>2</sup> De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

<sup>3</sup> Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

<sup>4</sup> De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID



**b. Anexo II. Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante.**

J70462.



**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante  
<http://www.dep19.san.gva.es>  
Teléfono: 965-91-38-68  
Fax: 965 91 38 96  
Correo electrónico: [ceic\\_hqua@gva.es](mailto:ceic_hqua@gva.es)

Ref: CEIC:2017/037

**DICTAMEN DE ESTUDIO OBSERVACIONAL**

D<sup>a</sup>. Mayte Domenech Varón, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante.

**CERTIFICA**

Que este Comité en su reunión del día 27 de Septiembre de 2017 (acta 2017/09) ha evaluado la propuesta del promotor Dra. Carmen Díaz Marín (Servicio de Neurología), para el investigador principal Dra. Carmen Díaz Marín (Servicio de Neurología), para que se realice el Estudio Posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD)

<b>TÍTULO</b>	Uso de fármacos asociados a agravamiento de síntomas en pacientes con miastenia gravis. Influencia en la sintomatología de la enfermedad.
<b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b>	Dra. Carmen Díaz Marín (Servicio de Neurología),
<b>PROMOTOR</b>	Dra. Carmen Díaz Marín (Servicio de Neurología),
<b>CODIGO</b>	CDM-PRO-2017-01

Y tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los preceptos éticos formulados en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- El plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, este Comité emite un DICTAMEN FAVORABLE para la realización de dicho estudio en el Hospital General Universitario de Alicante.

Que el Comité tanto en su composición con en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y que en el supuesto que algún miembro de CEIC sea investigador principal o colaborador del estudio evaluado, éste se ausentará de la reunión durante la deliberación y toma de decisión y su composición actual es la siguiente:

- **Presidente:** Dr. Vicente Boix Martínez (Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas).

- **Vicepresidente:** Dra. Caridad Tapia Collados (Médico Adjunto del Servicio de Pediatría).

- **Secretaria:** D<sup>a</sup>. Mayte Domenech Varón (Auxiliar Administrativo del CEIC)

- **Vocales:**

Dr. Miguel Angel García Alonso (Gerente Departamento Salud de Alicante-Hospital General)

Dra. Amparo Burgos San José (Farmacéutica Adjunta del Servicio de Farmacia).

D<sup>a</sup>. Grisel Beviá Puche (Diplomada de Enfermería).

Dr. Mariano Esteban García-Fontecha (Médico Adjunto de la UCI).

Dra. Inés Montiel Higuero (Médico de Atención Primaria).

Dra. Emilia Montagud Penadés (Farmacéutica de Atención Primaria).

D<sup>a</sup>. María Gazapo Martínez (Lda. en Psicología, Miembro lego ajeno al centro).

D. Óscar Fuentes Coso (Jurista).

Dra. Ana M<sup>a</sup> Peiró Peiró (Médico Adjunto de la Sección de Farmacología Clínica).

Dr. José Antonio Monge (Jefe de Sección de Neurología)

Dr. Juan Carlos Martínez Escoriza (Jefe de Servicio de Ginecología)

Dr. José Sánchez Payá (Jefe de Servicio de Medicina Preventiva)

Dr. Vicente Climent (Médico Adjunto de Cardiología)

Dra. Sofia Lorenzo (Médico Adjunto de Análisis Clínicos)

Dra. Cristina Alenda (Directora del Biobanco del HGUA)

Dra. Susana Palao (Médico Adjunto de Neurología)


Dra. Patricia García (Médico Adjunto de Medicina Preventiva)

Dr. Roque Company (Jefe de Servicio de Anestesiología y Reanimación)

Dr. Pedro Zapater (Médico Adjunto de la Sección de Farmacología Clínica)

Lo que firmo en Alicante, a 29 de Septiembre de 2017

LA SECRETARIA DEL CEIC,

  
Fdo.: D<sup>a</sup>. Mayte Domenech Varón

**c. Anexo III. Algoritmo de Naranjo (60).**

	Sí	No	No sé	Puntos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>				

Definida: 9 ó más puntos. Probable: 5-8 puntos. Posible: 1-4 puntos. Dudosa: 0 ó menos puntos.



**d. Anexo IV. Ejemplo de diagrama de recogida de datos (dos primeros años de seguimiento).**

medicación	ago-12	sep-12	oct-12	nov-12	dic-12	ene-13	feb-13	mar-13	abr-13	may-13	jun-13	jul-13	ago-13	sep-13	oct-13	nov-13	dic-13	ene-14	feb-14	mar-14	abr-14	may-14	jun-14	jul-14	ago-14
36																									
83																									
84																									
86																									
91																									
97																									
104																									
111																									
112																									
121																									
162																									
175																									
215																									
217																									
218																									
Prednisona														60	20	20	20	20	15	10	10	15	15	15	15
Piridostigmina	240	240	240	240	240	240	240	240	240	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	240	240	240	240
MMF												750	1000	1000	1000	1000	1000	1500	1750	2000	2000	2000	2000	2000	2000
tacrolimus	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	1,5														
IgG		135	135							135				135							135	135			
Plasmaferesis																									

**A**
**A** **A**
**A**
**A** **A**

GRAVE
GRAVE GRAVE
GRAVE
LEVE LEVE

A: episodio de agravamiento (grave o leve)



# BIBLIOGRAFIA





## 12. Bibliografía

1. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet Lond Engl*. 2001;357:2122-8.
2. Jayam Truth A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:874680.
3. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* [Internet]. 2010 [citado 25 de abril de 2016];10:46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2905354/>
4. Aragonès JM, Bolívar I, Bonfill X, Bufill E, Mummy A, Alonso F, et al. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. *Neurology*. 2003;60(6):1024-6.
5. Díaz Marín C. Epidemiología y características clínicas de la miastenia gravis en la comarca de la Marina Baixa, Alicante. [Internet] [Doctorado]. [Alicante]: Universidad Miguel Hernández; 2013. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10803/406657>
6. Montomoli C, Citterio A, Piccolo G, Cioccale R, Ferretti VV, Fratti C, et al. Epidemiology and geographical variation of myasthenia gravis in the province of Pavia, Italy. *Neuroepidemiology*. 2012;38(2):100-5.
7. Ubogu EE, Ruff RL. Neuromuscular Junction Physiology and Pathophysiology. En: *Myasthenia Gravis and Related Disorders* [Internet]. Humana Press; 2009 [citado 25 de abril de 2016]. p. 1-12. (Current Clinical Neurology). Disponible en: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7\\_1](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7_1)
8. Plomp JJ, Morsch M, Phillips WD, Verschuuren JJGM. Electrophysiological analysis of neuromuscular synaptic function in myasthenia gravis patients and animal models. *Exp Neurol*. 2015;270:41-54.
9. Howard JF, Myasthenia Gravis Foundation (U.S.). *Myasthenia gravis: a manual for the health care provider*. St. Paul, MN: Myasthenia Gravis Foundation of America; 2008.

10. Stanton Bruce A KBM. Synaptic Transmission. En: Physiology [Internet]. Mosby Inc; 2010 [citado 9 de mayo de 2016]. p. 82-104. Disponible en: <http://clinicalkey-es.m-hil.csinet.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323073622500103>
11. Bird SJ. Pathogenesis of myasthenia gravis [Internet]. UptoDate. 2016 [citado 17 de mayo de 2016]. Disponible en: [http://uptodate.m-hil.csinet.es/contents/pathogenesis-of-myasthenia-gravis?source=search\\_result&search=pathogenesis+of+myasthenia+gravis&selectedTitle=1%7E150](http://uptodate.m-hil.csinet.es/contents/pathogenesis-of-myasthenia-gravis?source=search_result&search=pathogenesis+of+myasthenia+gravis&selectedTitle=1%7E150)
12. Conti-Fine BM, Diethelm-Okita B, Ostlie N, Wang W, Milani M. Immunopathogenesis of Myasthenia Gravis. En: Kaminski HJ, editor. Myasthenia Gravis and Related Disorders [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2003 [citado 15 de marzo de 2016]. p. 53-91. Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-59259-341-5\\_3](http://link.springer.com/10.1007/978-1-59259-341-5_3)
13. Chatzidaki A, Millar NS. Allosteric modulation of nicotinic acetylcholine receptors. Biochem Pharmacol [Internet]. 2015 [citado 14 de marzo de 2018];97(4):408-17. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295215004177>
14. Wu Z, Cheng H, Jiang Y, Melcher K, Xu HE. Ion channels gated by acetylcholine and serotonin: structures, biology, and drug discovery. Acta Pharmacol Sin [Internet]. 2015 [citado 10 de mayo de 2016];36(8):895-907. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4564887/>
15. Wood SJ, Slater CR. Safety factor at the neuromuscular junction. Prog Neurobiol. 2001;64(4):393-429.
16. Ströbel P, Chuang W-Y, Marx A. Thymoma-Associated Paraneoplastic Myasthenia Gravis. En: Myasthenia Gravis and Related Disorders [Internet]. Humana Press; 2009 [citado 25 de abril de 2016]. p. 105-17. (Current Clinical Neurology). Disponible en: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7\\_7](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7_7)
17. Campanari M-L, García-Ayllón M-S, Ciura S, Sáez-Valero J, Kabashi E. Neuromuscular Junction Impairment in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Reassessing the Role of Acetylcholinesterase. Front Mol Neurosci. 2016;9:160.
18. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol. 2010;17(7):893-902.

19. Bird SJ. Clinical manifestations of myasthenia gravis [Internet]. UptoDate. 2016 [citado 18 de mayo de 2016]. Disponible en: [http://uptodate.m-hil.csinet.es/contents/clinical-manifestations-of-myasthenia-gravis?source=search\\_result&search=clinical+manifestations+myasthenia+gravis&selectedTitle=1%7E150](http://uptodate.m-hil.csinet.es/contents/clinical-manifestations-of-myasthenia-gravis?source=search_result&search=clinical+manifestations+myasthenia+gravis&selectedTitle=1%7E150)
20. Wolfe GI, Barohn RJ. Myasthenia Gravis: Classification and Outcome Measurements. En: Myasthenia Gravis and Related Disorders [Internet]. Humana Press; 2009 [citado 25 de abril de 2016]. p. 293-302. (Current Clinical Neurology). Disponible en: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7\\_18](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7_18)
21. Daroff RB, Benatar M. Ocular Myasthenia. En: Myasthenia Gravis and Related Disorders [Internet]. Humana Press; 2009 [citado 25 de abril de 2016]. p. 95-104. (Current Clinical Neurology). Disponible en: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7\\_6](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7_6)
22. Kuks JBM. Clinical Presentation and Epidemiology of Myasthenia Gravis. En: Myasthenia Gravis and Related Disorders [Internet]. Humana Press; 2009 [citado 25 de abril de 2016]. p. 79-94. (Current Clinical Neurology). Disponible en: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7\\_5](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7_5)
23. Abicht A, Müller J, Lochmüller H. Congenital Myasthenic Syndromes. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editores. GeneReviews(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 1 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1168/>
24. Beeson D. Congenital Myasthenic Syndromes. En: Myasthenia Gravis and Related Disorders [Internet]. Humana Press; 2009 [citado 25 de abril de 2016]. p. 239-53. (Current Clinical Neurology). Disponible en: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7\\_15](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7_15)
25. Bird SJ. Diagnosis of myasthenia gravis [Internet]. UptoDate. 2016 [citado 25 de mayo de 2016]. Disponible en: [http://uptodate.m-hil.csinet.es/contents/diagnosis-of-myasthenia-gravis?source=search\\_result&search=diagnosis+of+myasthenia+gravis&selectedTitle=1%7E150](http://uptodate.m-hil.csinet.es/contents/diagnosis-of-myasthenia-gravis?source=search_result&search=diagnosis+of+myasthenia+gravis&selectedTitle=1%7E150)

26. Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2018;36(2):261-74.
27. Katirji B. Electrodiagnosis of Neuromuscular Junction Disorders. En: *Myasthenia Gravis and Related Disorders* [Internet]. Humana Press; 2009 [citado 25 de abril de 2016]. p. 119-41. (Current Clinical Neurology). Disponible en: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7\\_8](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7_8)
28. Iii AJ, Sonett JR. Thymectomy for Non-thymomatous MG. En: *Myasthenia Gravis and Related Disorders* [Internet]. Humana Press; 2009 [citado 25 de abril de 2016]. p. 185-208. (Current Clinical Neurology). Disponible en: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7\\_12](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7_12)
29. Kaminski HJ. Treatment of Myasthenia Gravis. En: *Myasthenia Gravis and Related Disorders* [Internet]. Humana Press; 2009 [citado 25 de abril de 2016]. p. 157-73. (Current Clinical Neurology). Disponible en: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7\\_10](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7_10)
30. Wang L, Xi J, Zhang S, Wu H, Zhou L, Lu J, et al. Effectiveness and safety of tacrolimus therapy for myasthenia gravis: A single arm meta-analysis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2019;63:160-7.
31. Zhao L-N, Liang Y, Fang X-J, Liu X-M, Jiang Q-L, Wang S-S, et al. Efficacy and safety of tacrolimus in Osserman grade III and Osserman grade IV Myasthenia Gravis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;173:70-6.
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Centro de información de medicamentos [Internet]. Centro Online de Medicamentos Autorizados. [citado 26 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
33. Pasnoor M, He J, Herbelin L, Burns TM, Nations S, Brill V, et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2016;87(1):57-64.
34. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD002277.

35. 1 GUIA INMUNOGLOBULINA 2011.indd - Guia\_Immunoglobulinas.pdf [Internet]. [citado 30 de junio de 2016]. Disponible en: [http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia\\_lgb/Guia\\_Immunoglobulinas.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia_lgb/Guia_Immunoglobulinas.pdf)
36. Waheed W, Ayer GA, Jadoo CL, Badger GJ, Aboukhatwa M, Brannagan TH, et al. Safety of intravenous immune globulin in an outpatient setting for patients with neuromuscular disease. *Muscle Nerve*. 2019;60(5):528-37.
37. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2015;262(5):1115-9.
38. Lu J, Zhong H, Jing S, Wang L, Xi J, Lu J, et al. Low-dose rituximab every 6 months for the treatment of acetylcholine receptor-positive refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2020;61(3):311-5.
39. Afanasiev V, Demeret S, Bolgert F, Eymard B, Laforêt P, Benveniste O. Resistant myasthenia gravis and rituximab: A monocentric retrospective study of 28 patients. *Neuromuscul Disord NMD*. 2017;27(3):251-8.
40. Topakian R, Zimprich F, Iglseider S, Embacher N, Guger M, Stieglbauer K, et al. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *J Neurol*. 2019;266(3):699-706.
41. Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: Extended prospective study results. *Muscle Nerve*. 2018;58(3):452-5.
42. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2019;60(1):14-24.
43. Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2014;15(4):167-78.
44. Guptill JT, Soni M, Meriggioli MN. Current Treatment, Emerging Translational Therapies, and New Therapeutic Targets for Autoimmune Myasthenia Gravis. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2016 [citado 15 de enero de 2018];13(1):118-31. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-015-0398-y>

45. Schneider-Gold C, Reinacher-Schick A, Ellrichmann G, Gold R. Bortezomib in severe MuSK-antibody positive myasthenia gravis: first clinical experience. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2017 [citado 15 de enero de 2018];10(10):339-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5607927/>
46. Jonsson DI, Pirskanen R, Piehl F. Beneficial effect of tocilizumab in myasthenia gravis refractory to rituximab. *Neuromuscul Disord NMD*. 2017;27(6):565-8.
47. Rowin J, Thirupathi M, Arhebamen E, Sheng J, Prabhakar BS, Meriggioli MN. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor treatment of a patient in myasthenic crisis: effects on regulatory T cells. *Muscle Nerve*. 2012;46(3):449-53.
48. Paul RH, Mullins LL, Gilchrist JM. The Impact of Myasthenia Gravis on Mood, Cognitive Function, and Quality of Life. En: *Myasthenia Gravis and Related Disorders* [Internet]. Humana Press; 2009 [citado 25 de abril de 2016]. p. 279-92. (Current Clinical Neurology). Disponible en: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7\\_17](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-156-7_17)
49. Cutter G, Xin H, Aban I, Burns TM, Allman PH, Farzaneh-Far R, et al. Cross-sectional analysis of the Myasthenia Gravis Patient Registry: Disability and treatment. *Muscle Nerve*. 2019;60(6):707-15.
50. Muppidi S. The myasthenia gravis--specific activities of daily living profile. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1274:114-9.
51. Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, Gwathmey KG, Joshi A, Jones S, et al. An international clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve*. 2016;
52. Burns TM, Grouse CK, Wolfe GI, Conaway MR, Sanders DB, MG Composite and MG-OL15 Study Group. The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2011;43(1):14-8.
53. Burns TM. The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1274:99-106.
54. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle Study Group. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008;38(2):957-63.

55. Pascuzzi - (A Reference for Health Care Professionals).pdf [Internet]. [citado 1 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.myasthenia.org/LinkClick.aspx?fileticket=JuFvZPPq2vg%3D>
56. de Meel RHP, Lipka AF, van Zwet EW, Niks EH, Verschuuren JJGM. Prognostic factors for exacerbations and emergency treatments in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2015;282:123-5.
57. Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2019;60(6):693-9.
58. Barrons RW. Drug-induced neuromuscular blockade and myasthenia gravis. *Pharmacotherapy.* 1997;17(6):1220-32.
59. Wittbrodt ET. Drugs and myasthenia gravis. An update. *Arch Intern Med.* 1997;157(4):399-408.
60. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
61. Amorim LDAF, Cai J. Modelling recurrent events: a tutorial for analysis in epidemiology. *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):324-33.
62. Kesikburun S, Güzelküçük U, Alay S, Yavuz F, Tan AK. Exacerbation of myasthenia gravis by alendronate. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2014;25(9):2319-20.
63. Pradhan S, Pardasani V, Ramteke K. Azithromycin-induced myasthenic crisis: reversibility with calcium gluconate. *Neurol India.* 2009;57(3):352-3.
64. Cobo Calvo A, Albertí Aguiló MA, Casasnovas Pons C. Myasthenia gravis exacerbation after cetirizine administration. *Muscle Nerve.* 2011;44(1):146-7.
65. Jones SC, Sorbello A, Boucher RM. Fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation: evaluation of postmarketing reports from the US FDA adverse event reporting system and a literature review. *Drug Saf.* 2011;34(10):839-47.
66. Bonanni L, Dalla Vestra M, Presotto F. Can we say that modern radiologic contrast agents are safe in myasthenia gravis? *Muscle Nerve.* 2015;51(5):782-3.

67. Somashekar DK, Davenport MS, Cohan RH, Dillman JR, Ellis JH. Effect of intravenous low-osmolality iodinated contrast media on patients with myasthenia gravis. *Radiology*. 2013;267(3):727-34.
68. Hirose K, Yamaguchi H, Oshima Y, Choraku M, Hirono A, Takamori N, et al. Severe respiratory failure and torsades de pointes induced by disopyramide in a patient with myasthenia gravis. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2008;47(19):1703-8.
69. Gale J, Danesh-Meyer HV. Statins can induce myasthenia gravis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2014;21(2):195-7.
70. Pasutharnchat N, Phanthumchinda K. Statin-associated myasthenic weakness. *J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet*. 2011;94(2):256-8.
71. Elsaï A, Lund C, Kerty E. Ptosis, diplopia and statins: an association? *Eur J Neurol*. 2008;15(10):e92-93.
72. Oh SJ, Dhall R, Young A, Morgan MB, Lu L, Claussen GC. Statins may aggravate myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008;38(3):1101-7.
73. de Sousa E, Howard J. More evidence for the association between statins and myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. septiembre de 2008;38(3):1085-6.
74. Bruzzese V, Marrese C, Scolieri P, Hassan C, Lorenzetti R, Zullo A. Myasthenia gravis onset during rheumatic disease: a new paradoxical effect of anti-TNF alpha therapy? *Int J Rheum Dis*. 2015;18(3):375-6.
75. Fee DB, Kasarskis EJ. Myasthenia gravis associated with etanercept therapy. *Muscle Nerve*. 2009;39(6):866-70.
76. Ragbourne SC, Crook MA. Use of lipid-lowering medications in myasthenia gravis: a case report and literature review. *J Clin Lipidol*. 2015;9(2):256-9.
77. Sheen VL, Ohaegbulam C, Rencus T, Tandon D. Gabapentin-induced exacerbation of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2010;42(1):149.
78. Varan O, Kucuk H, Tufan A. Myasthenia gravis due to hydroxychloroquine. *Reumatismo*. 2015;67(3):849.
79. Jallouli M, Saadoun D, Eymard B, Leroux G, Haroche J, Le Thi Huong D, et al. The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis: a series of 17

- cases, with a special focus on hydroxychloroquine use and a review of the literature. *J Neurol*. 2012;259(7):1290-7.
80. Wolfe CM, Tafuri N, Hatfield K. Exacerbation of myasthenia gravis during imiquimod treatment. *J Drugs Dermatol JDD*. 2007;6(7):745-6.
81. Johnson DB, Saranga-Perry V, Lavin PJM, Burnette WB, Clark SW, Uskavitch DR, et al. Myasthenia Gravis Induced by Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(33):e122-124.
82. Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, Tummala S. Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *Neuro-Oncol*. 2014;16(4):589-93.
83. Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, García Vaquero C, Miralles A. Levofloxacin-induced myasthenic crisis. *J Emerg Med*. 2013;45(2):260-1.
84. Singh P, Idowu O, Malik I, Nates JL. Acute Respiratory Failure Induced by Magnesium Replacement in a 62-Year-Old Woman with Myasthenia Gravis. *Tex Heart Inst J*. 2015;42(5):495-7.
85. Klair JS, Rochlani YM, Meena NK. Myasthenia gravis masquerading as dysphagia: unveiled by magnesium infusion. *BMJ Case Rep*. 2014;2014.
86. Mueksch JN, Stevens WA. Undiagnosed myasthenia gravis masquerading as eclampsia. *Int J Obstet Anesth*. 2007;16(4):379-82.
87. Baretić M, Balić S, Gudelj G. Myasthenic crisis as a side effect of methimazole therapy: case report. *Acta Clin Croat*. 2010;49(1):67-71.
88. Van Berkel MA, Twilla JD, England BS. Emergency Department Management of a Myasthenia Gravis Patient with Community-Acquired Pneumonia: Does Initial Antibiotic Choice Lead to Cure or Crisis? *J Emerg Med*. 2016;50(2):281-5.
89. Kimura T, Fukushima S, Miyashita A, Aoi J, Jinnin M, Kosaka T, et al. Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab. *Cancer Sci*. 2016;107(7):1055-8.
90. Shirai T, Sano T, Kamijo F, Saito N, Miyake T, Kodaira M, et al. Acetylcholine receptor binding antibody-associated myasthenia gravis and rhabdomyolysis

- induced by nivolumab in a patient with melanoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(1):86-8.
91. Loochtan AI, Nickolich MS, Hobson-Webb LD. Myasthenia gravis associated with ipilimumab and nivolumab in the treatment of small cell lung cancer. *Muscle Nerve*. 2015;52(2):307-8.
  92. Baik SJ, Kim TH, Kim HI, Rhie JY. Myasthenia Crisis Induced by Pegylated-Interferon in Patient With Chronic Hepatitis C: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(21):e3782.
  93. Congeni JP, Kirkpatrick RB. Pegylated interferon induced myasthenia crisis--a case report. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2013;14(3):123-5.
  94. Kang HM, Park MJ, Hwang J-M, Kim JW, Jeong S-H. Development of ocular myasthenia during pegylated interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Korean J Hepatol*. 2009;15(2):209-15.
  95. Bektas M, Bektas H, Gören D, Altan M, Cetinkaya H. Development of Myasthenia gravis due to treatment of chronic hepatitis C with a combination of interferon-alpha and ribavirin. *Digestion*. 2007;75(4):208-9.
  96. Evoli A, Servidei S. Peginterferon and ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med*. 2007;356(12):1269-70; author reply 1271.
  97. Poulas K, Koutsouraki E, Kordas G, Kokla A, Tzartos SJ. Anti-MuSK- and anti-AChR-positive myasthenia gravis induced by d-penicillamine. *J Neuroimmunol*. 2012;250(1-2):94-8.
  98. Tan SS, Latif SA, Poh WY. Concurrent massive breast enlargement, myasthenia gravis and dermopathy as manifestations of penicillamine toxicity in a Wilson's disease patient. *Med J Malaysia*. 2012;67(3):323-5.
  99. Voon YC, Yahya WNNW, Hasan S, Ibrahim NM. Pyridostigmine-induced dystonic blepharospasm in a patient with ocular myasthenia gravis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010;25(9):1299-300.
  100. Nishijima H, Ueno T, Suzuki C, Baba M, Tomiyama M. Eyelid ptosis enhanced after steroid pulse therapy in ocular myasthenia gravis: a case report. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2015;36(6):1055-6.

101. Fujiwara A, Inoue M, Kusumoto H, Shintani Y, Maeda T, Okumura M. Myasthenic crisis caused by preoperative chemotherapy with steroid for advanced thymoma. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(1):e11-13.
102. Sanchez-Ayaso PA, Garcia-Munozguren S, Salmeron MP. [Ocular myasthenia revealed by risedronate]. *Rev Neurol.* 2012;55(10):639-40.
103. Raja V, Sandanshiv P, Neugebauer M. Risedronate induced transient ocular myasthenia. *J Postgrad Med.* 2007;53(4):274-5.
104. Al-Hashel JY, Ismail II, John JK, Ibrahim M, Ali M. Worsening of myasthenia gravis after administration of injectable long-acting risperidone for treatment of schizophrenia; first case report and a call for caution. *Neuromuscul Disord NMD.* 2016;26(4-5):309-11.
105. Hung W-L, Lin Y-H, Wang P-Y, Chang M-H. HIV-associated myasthenia gravis and impacts of HAART: one case report and a brief review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(8):672-4.
106. Knopf L, Menkes DL. Comorbid HIV and myasthenia gravis: case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2010;12(2):80-4.
107. de Boer HD, van Egmond J, Driessen JJ, Booij LHJD. A new approach to anesthesia management in myasthenia gravis: reversal of neuromuscular blockade by sugammadex. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2010;57(3):181-4.
108. Jakubiak J, Gaszyński T, Gaszyński W. Neuromuscular block reversal with sugammadex in a morbidly obese patient with myasthenia gravis. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2012;44(1):28-30.
109. Shah D, Dharmarajah A. Use of Sugammadex in an octagenarian with Myaesthesia Gravis undergoing emergency laporotomy. *J Clin Anesth.* 2017;37:109-10.
110. Watts J, Brew B, Tisch S. Myasthenia gravis exacerbation with low dose ocular botulinum toxin for epiphoria. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2015;22(12):1979-81.

111. Alaraj AM, Oystreck DT, Bosley TM. Variable ptosis after botulinum toxin type a injection with positive ice test mimicking ocular myasthenia gravis. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* 2013;33(2):169-71.
112. Parikh R, Lavin PJM. Cosmetic botulinum toxin type A induced ptosis presenting as myasthenia. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2011;27(6):470.
113. Dressler D. Subclinical myasthenia gravis causing increased sensitivity to botulinum toxin therapy. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2010;117(11):1293-4.
114. Azzam R, Shaikh AG, Serra A, Katirji B. Exacerbation of myasthenia gravis with voriconazole. *Muscle Nerve.* 2013;47(6):928-30.
115. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell.* 2015;27(4):450-61.
116. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2016;54:139-48.
117. Pascuzzi RM. Medications and Myasthenia Gravis. A Reference for Health Care Professionals [Internet]. Myasthenia Gravis Foundation of America. 2007 [citado 1 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.myasthenia.org/LinkClick.aspx?fileticket=JufvZPPq2vg%3D>
118. Vargas Ortega I, Canora Lebrato J, Díez Ruiz A, Rico Irlas J. [Myasthenia gravis after tetrazepam treatment]. *An Med Interna Madr Spain* 1984. 2000;17(12):669.
119. Matell G, Bjelak S, Jonkers I, Pirskanen R, Van Vliet J, Swerup C. Calcium channel and beta-receptor antagonists and agonists in MG. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;841:785-8.
120. Gras-Champel V, Batteux B, Masmoudi K, Liabeuf S. Statin-induced myasthenia: A disproportionality analysis of the WHO's VigiBase pharmacovigilance database. *Muscle Nerve.* 2019;60(4):382-6.
121. Pedersen EG, Hallas J, Hansen K, Jensen PEH, Gaist D. Identifying patients with myasthenia for epidemiological research by linkage of automated registers. *Neuroepidemiology.* 2011;37(2):120-8.

122. Robertson NP, Deans J, Compston DA. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(4):492-6.
123. Ferrari G, Lovaste MG. Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Trento (northern Italy). *Neuroepidemiology*. 1992;11(3):135-42.
124. Aguiar A de AX, Carvalho AF, Costa CM de C, Fernandes JMA, D'Almeida JAC, Furtado LET de A, et al. Myasthenia gravis in Ceará, Brazil: clinical and epidemiological aspects. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(6):843-8.
125. Huang X, Liu WB, Men LN, Feng HY, Li Y, Luo CM, et al. Clinical features of myasthenia gravis in southern China: a retrospective review of 2,154 cases over 22 years. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2013;34(6):911-7.
126. Martinka I, Fulova M, Spalekova M, Spalek P. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Slovakia in the Years 1977-2015. *Neuroepidemiology*. 2018;50(3-4):153-9.
127. Aguirre F, Villa AM. Miastenia gravis. Resgiostro de 190 casos en un centro único. 2020;7.
128. Zieda A, Ravina K, Glazere I, Pelcere L, Naudina MS, Liepina L, et al. A nationwide epidemiological study of myasthenia gravis in Latvia. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):519-26.
129. Maddison P, Ambrose PA, Sadalage G, Vincent A. A Prospective Study of the Incidence of Myasthenia Gravis in the East Midlands of England. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2019 [citado 31 de mayo de 2020];53(1-2):93-9. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/500268>
130. Guidetti D, Sabadini R, Bondavalli M, Cavalletti S, Lodesani M, Mantegazza R, et al. Epidemiological study of myasthenia gravis in the province of Reggio Emilia, Italy. *Eur J Epidemiol*. 1998;14(4):381-7.
131. Díaz Marín C. Epidemiología y características clínicas de la miastenia gravis en la comarca de la Marina Baja, Alicante. [Tesis doctoral]. Alicante: Universidad Miguel Hernández de Elche; 2014.

132. Cea G, Martinez D, Salinas R, Vidal C, Hoffmeister L, Stuardo A. Clinical and epidemiological features of myasthenia gravis in Chilean population. *Acta Neurol Scand.* 2018;138(4):338-43.
133. Wolfe GI, Kaminski HJ, Sonnett JR, Aban IB, Kuo H-C, Cutter GR. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *J Thorac Dis [Internet].* 2016 [citado 29 de octubre de 2018];8(12):E1782-3. Disponible en: <http://jtd.amegroups.com/article/view/11236/9778>
134. Leker RR, Karni A, Abramsky O. Exacerbation of myasthenia gravis during the menstrual period. *J Neurol Sci.* 1998;156(1):107-11.
135. Sagara I, Giorgi R, Doumbo OK, Piarroux R, Gaudart J. Modelling recurrent events: comparison of statistical models with continuous and discontinuous risk intervals on recurrent malaria episodes data. *Malar J.* 2014;13:293.
136. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2008;37(2):141-9.
137. Khadilkar SV, Chaudhari CR, Patil TR, Desai ND, Jagiasi KA, Bhutada AG. Once myasthenic, always myasthenic? observations on the behavior and prognosis of myasthenia gravis in a cohort of 100 patients. *Neurol India.* 2014;62(5):492-7.
138. Roper J, Fleming ME, Long B, Koyfman A. Myasthenia Gravis and Crisis: Evaluation and Management in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2017;53(6):843-53.
139. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci.* 2007;261(1-2):127-33.
140. Cabrera-Maqueda JM, Alba-Isasi MT, Hernández R, Arroyo-Tristán A, Morales-Ortiz A. Timectomía en miastenia grave timomatosa y no timomatosa: análisis de una cohorte de 46 pacientes. *Rev Neurol.* 2020;70(6):213-9.
141. Zheng Y, Cai Y-Z, Shi Z-Y, Qiu Y, Zhang H-L, Wang Z-H, et al. Different neurologic outcomes of myasthenia gravis with thymic hyperplasia and thymoma after extended thymectomy: A single center experience. *J Neurol Sci.* 2017;383:93-8.

142. Kim H, Lim Y-M, Lee E-J, Oh YJ, Kim K-K. Factors predicting remission in thymectomized patients with acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2018;58(6):796-800.
143. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand*. 2005;111(2):134-41.
144. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55(1):7-15.
145. Idiaquez JF, Gonzalez S, Lasso-Penafiel J, Barnett C. Adhesión al tratamiento farmacológico y descripción de sus factores asociados en pacientes con miastenia grave. *Rev Neurol*. 2018;66(1):15-20.
146. International MG/COVID-19 Working Group, Jacob S, Muppidi S, Guidon A, Guptill J, Hehir M, et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 15 de 2020;412:116803.
147. Solé G, Salort-Campana E, Pereon Y, Stojkovic T, Wahbi K, Cintas P, et al. Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2020 [citado 31 de mayo de 2020];S0035378720305233. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378720305233>



**PUBLICACION DERIVADA  
DE LA PRESENTE TESIS  
DOCTORAL**





## **Publicación derivada de la presente tesis doctoral.**

Such-Díaz A, Díaz-Marín C, Sánchez-Pérez R, Iglesias-Peinado I. Exposición a fármacos asociados a agravamiento de síntomas en pacientes con miastenia grave. Rev Neurol. 2020;71:143-50.



