

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
GRADO EN FARMACIA
TRABAJO DE FIN DE GRADO



UNIVERSITAS
Miguel Hernández



TRATAMIENTO CON FÁRMACOS
INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES
DE MIASTENIA GRAVIS (FAISMIAF)

Autor: **Pablo García Díaz**

Expediente: 2567

Tutor: Navarrete Rueda, Francisco

Cotutora: Díaz Marín, Carmen

Departamento y Área: Farmacología

Curso académico: 2022 - 2023

Convocatoria: Junio



ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	3
2. AGRADECIMIENTOS	5
3. INTRODUCCIÓN	6
3.1. DEFINICIÓN	6
3.2. EPIDEMIOLOGÍA	7
3.3. FISIOPATOLOGÍA	7
3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	8
3.5. CLASIFICACIÓN Y FORMAS CLÍNICAS	9
3.6. DIAGNÓSTICO	11
3.7. TRATAMIENTO	12
3.7.1. ABORDAJE QUIRÚRGICO	13
3.7.2. ABORDAJE FARMACOLÓGICO	13
4. HIPÓTESIS	18
5. OBJETIVOS	19
5.1. OBJETIVO PRINCIPAL	19
5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	19
6. METODOLOGÍA	20
6.1. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	20
6.2. SELECCIÓN DE PACIENTES	20
6.3. VARIABLES DEL ESTUDIO	20
6.4. RECOGIDA DE DATOS	21
6.5. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	21
6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
7. RESULTADOS	23
7.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN	23
7.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	25
7.3. TRATAMIENTO	26
7.4. ESTUDIO DE RAM	29
7.5. ESTUDIO DE MORBI-MORTALIDAD	31
7.6. ESTUDIO SEROLÓGICO	31
7.7. ESTUDIO DE COMORBILIDADES	32
8. DISCUSIÓN	33
8.1. DATOS DEMOGRÁFICOS	33
8.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	33
8.3. TRATAMIENTO	33
8.4. PACIENTES REFRACTARIOS	34
8.5. RAM	35
8.6. MORBI-MORTALIDAD	35
8.7. SEROLOGÍA	36
8.8. PAPEL DEL FARMACÉUTICO	36
9. CONCLUSIONES	37
10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	38
11. APLICACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	39
12. BIBLIOGRAFÍA	40

TABLA DE ABREVIATURAS

ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterasa
AChR	Receptor de acetilcolina
AChR-Ac	Autoanticuerpos anti receptor ACh
HGUDB	Hospital General Universitario Doctor Balmis
HTA	Hipertensión arterial
IGIV	Inmunoglobulinas intravenosas
IQR	Rango intercuartílico
IS	Inmunosupresor/es
Me	Mediana
MG	Miastenia gravis
MGG	Miastenia gravis generalizada
MGO	Miastenia gravis ocular
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MMF	Micofenolato de mofetilo
MTX	Metotrexato
MuSK	Tirosina quinasa específica del tejido muscular
MuSK-Ac	Autoanticuerpos anti receptor MuSK
PF	Plasmaféresis
RAM	Reacciones adversas a medicamentos
SI	Sistema inmune
TPMT	Tiopurina metiltransferasa

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la miastenia gravis (MG), ejemplo de enfermedad autoinmune que afecta a la transmisión nerviosa mediada por acetilcolina (ACh), se basa en la modulación de la respuesta inmune. El uso de fármacos inmunosupresores (IS) es una de las principales estrategias terapéuticas, lo que supone cierto grado de complejidad en el tratamiento.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La respuesta al tratamiento IS en pacientes de MG parece positiva, sin embargo, es necesaria su evaluación para conocer de forma más exacta la situación real de los pacientes. Se pretende estudiar el manejo farmacológico, la incidencia de reacciones adversas (RAM) y su gravedad, así como el impacto del tratamiento en la situación clínica de los pacientes.

METODOLOGÍA

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo mediante la revisión de los datos de una cohorte de pacientes del Hospital General Universitario Doctor Balmis, incluidos en la base de datos GenRaRe.

RESULTADOS

La muestra se compone de 41 pacientes con predominio del sexo masculino (56,1%), inicio tardío y formas generalizadas (70%). Los pacientes que recibieron tratamiento IS fueron 31 (75,6%), precisando con frecuencia de intercambios de IS hasta llegar al tratamiento más adecuado. La frecuencia de RAM fue elevada (65,9%) aunque la mayoría fueron leves. Tras recibir tratamiento, un 68,3% de los pacientes logró una situación funcional de síntomas mínimos ($MGFA \leq IIA$). Los ingresos fueron frecuentes pero no hubo casos de mortalidad asociada.

CONCLUSIONES

Tras analizar los aspectos fundamentales del tratamiento, se puede afirmar que los IS son una herramienta de gran utilidad en el manejo de la MG. Su uso es complejo y no está exento de riesgos, por tanto, requiere coordinación entre profesionales de la salud para su optimización.

PALABRAS CLAVE

Miastenia gravis; Fármacos inmunosupresores; Inhibidores de la acetilcolinesterasa; Reacciones adversas.



2. AGRADECIMIENTOS

Al servicio de Neurología del Hospital General Universitario Doctor Balmis.

A mis tutores Francisco Navarrete Rueda y Carmen Díaz Marín.



3. INTRODUCCIÓN

3.1. DEFINICIÓN

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad de origen autoinmune que afecta a la transmisión nerviosa mediada por acetilcolina (ACh).

Su principal causa es la producción de autoanticuerpos que atacan el receptor de acetilcolina (AChR) situado en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular, dando lugar a una disminución del número de AChR que provoca la sintomatología característica de esta patología: debilidad y fatigabilidad en músculos esqueléticos (1,2).

Actualmente es una de las enfermedades que afectan a la transmisión neuromuscular más estudiadas, lo que ha permitido su comprensión. Sus síntomas pueden manifestarse en distintos grupos musculares y en combinaciones variables, como músculos de las extremidades, oculares, respiratorios y aquellos encargados de las funciones bulbares (1).

A pesar de este elevado grado de conocimiento sobre la enfermedad, los factores desencadenantes siguen sin conocerse por completo, la carga genética parece ser uno de los más determinantes, pero existen otros factores de importancia como son los medioambientales, que no se pueden descartar debido a la ausencia de estudios y a la existencia de determinados eventos que se asocian tanto a la patología como a sus exacerbaciones, como pueden ser infecciones, estrés, ansiedad o el uso de fármacos (2).

Los fármacos se pueden clasificar en función del riesgo que supone su administración en pacientes de MG según se indica en la tabla 1 (3,4).

TABLA 1. FÁRMACOS QUE PUEDEN AFECTAR NEGATIVAMENTE A PACIENTES CON MG			
TOTALMENTE CONTRAINDICADO	CONTRAINDICADO	PRECAUCIÓN	PROBABLEMENTE SEGURO
TELITROMICINA	AMINOGLUCÓSIDOS ANTIMALÁRICOS CLINDAMICINA POLIMIXINAS RIBAVIRINA	MACRÓLIDOS AMPICILINA QUINOLONAS TETRACICLINAS	ACICLOVIR AZTREONAM CEFTRIAXONA MEROPENEM METRONIDAZOL PENICILINAS

3.2. EPIDEMIOLOGÍA

La MG es una enfermedad autoinmune considerada de baja prevalencia, en España afecta a unas 10.000 personas en total, con un diagnóstico de 700 casos anuales según datos de la Sociedad Española de Neurología (1). Sin embargo, tanto su incidencia como su prevalencia han experimentado un aumento en los últimos años debido a avances en los métodos diagnósticos y al incremento en la esperanza de vida de la población, respectivamente, lo que pone de manifiesto una prevalencia superior a la comunicada tradicionalmente.

La MG presenta una curva de incidencia bimodal, existe un pico temprano en el que predomina una afectación más generalizada, se da en la segunda-tercera década de vida con mayor incidencia en el sexo femenino. Por otro lado, existe un segundo pico que se manifiesta a partir de la séptima década con mayor afectación en el género masculino y sintomatología ocular.

3.3. FISIOPATOLOGÍA

Como se ha indicado anteriormente, la MG es una enfermedad de origen autoinmune que se debe principalmente a la producción de autoanticuerpos antirreceptor de acetilcolina (AChR-Ac), la activación del complemento provoca la destrucción de los mismos, produciéndose un deterioro en la transmisión sináptica al disminuir el número de AChR operativos en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular. Cabe destacar que las fibras musculares no suelen presentar anomalías en la mayoría de los casos, lo que indica que el componente nervioso es el causante de la patología.

Sin embargo, no existe una relación absoluta entre la MG y los AChR-Ac ni correlación entre la concentración plasmática de estos y la gravedad de la patología, existen casos debidos a la producción de anticuerpos contra otro tipo de receptores y otros en los que el paciente es seronegativo, como se verá más adelante.

El timo es un órgano linfoide primario glandular situado en la parte superior del tórax, bajo el esternón. En él tiene lugar la proliferación y

diferenciación de linfocitos, es aquí donde estos van a adquirir inmunocompetencia. Existe una estrecha relación entre el timo y la autoinmunidad en MG, pues posee una serie de células mioides estriadas que son la única localización fuera de la placa motora en la que se expresan AChR.

La importancia de esto reside en que es muy probable que se produzca presentación antigénica anormal a través del complejo mayor de histocompatibilidad II en pacientes con MG. Una primera sensibilización de linfocitos T al AChR al que, tras migrar, atacarán en la unión neuromuscular (5).

Las anomalías en el timo son frecuentes en pacientes de MG, entre las que destaca el timoma. Se estima que entre el 30-60% de los timomas están asociados a MG y que cerca del 10-15% de los pacientes de MG seropositiva para AChR-Ac padecen timoma, por lo que la relación es bidireccional (2,6).

3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La debilidad muscular es el principal síntoma de la MG, puede afectar a diversos grupos musculares, como los encargados del movimiento ocular, la masticación, la deglución y la respiración, así como a músculos de la cintura pélvica y escapular, espinales, cervicales y los de extremidades, tanto superiores como inferiores.

Esta debilidad puede ser variable en términos de la gravedad y la distribución, puede empeorar con la actividad y mejorar con el descanso, por lo que los síntomas también pueden empeorar a lo largo del día y mejorar durante la noche. Es importante añadir que la debilidad muscular en MG va acompañada de fatigabilidad y es indolora, a diferencia de la que cursa con otros trastornos de la transmisión neuromuscular.

Los síntomas oculares son muy frecuentes en la MG. La debilidad muscular puede afectar a músculos que controlan los movimientos oculares, lo que puede causar diplopía (visión doble) o ptosis (párpados caídos). La ptosis puede ser leve y afectar a un solo ojo, o más severa y afectar ambos. La

diplopía puede ser horizontal o vertical y puede ser intermitente o constante. En cuanto a los músculos de la cabeza y el cuello, suelen presentar debilidad aquellos que controlan la masticación y la deglución. Los pacientes pueden tener dificultad para masticar, tragar y hablar. En caso de afectar a los músculos del cuello, puede existir dificultad para sostener la cabeza erguida.

Respecto a la debilidad muscular en extremidades, puede afectar a los músculos de brazos y piernas, lo que puede causar dificultad para levantar los miembros superiores, caminar y subir escaleras, con predominio de afectación en músculos proximales sobre distales (7).

3.5. CLASIFICACIÓN Y FORMAS CLÍNICAS

La clasificación de la MG es de gran utilidad para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, pues puede ayudar a determinar la extensión de la debilidad muscular, el tipo de anticuerpos presentes y guiar el enfoque terapéutico. De este modo, se puede clasificar de varias formas, incluyendo:

Según la distribución de la debilidad muscular:

- **Miastenia gravis ocular (MGO):** se caracteriza por debilidad muscular que se manifiesta únicamente en los músculos que controlan los movimientos oculares. Los pacientes con MGO suelen presentar ptosis y diplopía, por afectación de los músculos elevadores palpebrales y extraoculares, respectivamente (1,2).
- **Miastenia gravis generalizada (MGG):** es la forma más común de la enfermedad. Se caracteriza por debilidad en varios músculos del cuerpo, incluyendo los músculos que controlan los movimientos oculares, la masticación, la deglución, la respiración, la articulación de palabras (disartria) y las extremidades. Los pacientes con MGG también pueden tener AChR-Ac.
- **Miastenia gravis bulbar:** existe afectación de los músculos de la faringe y la laringe principalmente, implicados en la deglución, respiración y articulación de palabras, lo que puede provocar disfagia, dificultades respiratorias y disartria, respectivamente.

En función del tipo de autoanticuerpos involucrados:

- **Miastenia gravis seropositiva:** se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra uno de los receptores mencionados, ya sea AChR o contra la tirosina quinasa específica de tejido muscular (MuSK) del receptor muscarínico tipo 1. La prevalencia de estos anticuerpos varía según la población y región geográfica. En la mayoría de poblaciones se estima que el 80-85% de los pacientes con MG son seropositivos para AChR-Ac, mientras que los anticuerpos antirreceptor MuSK (MuSK-Ac) están presentes en un 5-10% de los pacientes de MG. La existencia simultánea de anticuerpos contra ambos componentes es extremadamente excepcional y rara (8).
- **Miastenia gravis seronegativa:** en un 6-12% de los casos, los pacientes son seronegativos para AChR-Ac y MuSK-Ac, sin embargo, manifiestan la mayoría de las características de la MG seropositiva (9).

Dependiendo de la edad de inicio:

- **Miastenia gravis congénita:** es causada por mutaciones genéticas que afectan a la función de los AChR, puede tener su inicio en el nacimiento o durante la infancia temprana.
- **Miastenia gravis adquirida:** es la forma más frecuente, puede ocurrir a cualquier edad, aunque como se ha explicado en el apartado de epidemiología, tiene predominio en mujeres jóvenes y hombres mayores.

La *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) propone una clasificación del estadio de la MG en función de los síntomas que presenta el paciente, la gravedad, frecuencia y fluctuaciones de estos (Tabla 2).

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LA MGFA

ESTADIO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
I	Cualquier síntoma de debilidad ocular.
II	Debilidad leve que afecta a otros músculos además de los oculares, puede cursar con debilidad ocular de cualquier severidad.
IIA	Predomina la afectación de músculos de las extremidades y/o axiales. Puede afectar de forma más leve a los músculos de la orofaringe y/o respiratorios.
IIB	Predomina la afectación de músculos de la orofaringe y/o respiratorios. Puede afectar de forma más leve o igual a los músculos de extremidades y/o axiales.
III	Debilidad moderada que afecta a otros músculos además de los oculares. Puede cursar con debilidad ocular de cualquier severidad.
IIIA	Predomina la afectación de músculos de las extremidades y/o axiales. Puede afectar de forma más leve a los músculos de la orofaringe y/o respiratorios.
IIIB	Predomina la afectación de músculos de la orofaringe y/o respiratorios. Puede afectar de forma más leve o igual a los músculos de extremidades y/o axiales.
IV	Debilidad severa que afecta a otros músculos además de los oculares. Puede cursar con debilidad ocular de cualquier severidad.
IVA	Predomina la afectación de músculos de las extremidades y/o axiales. Puede afectar de forma más leve a los músculos de la orofaringe y/o respiratorios.
IVB	Predomina la afectación de músculos de la orofaringe y/o respiratorios. Puede afectar de forma más leve o igual a los músculos de extremidades y/o axiales.
V	Requiere intubación, con o sin ventilación mecánica, excepto cuando se emplea en manejo postoperatorio.

3.6. DIAGNÓSTICO

Generalmente, el diagnóstico de la MG se lleva a cabo mediante la combinación de anamnesis con pruebas clínicas, neurológicas y serológicas. La revisión de la historia clínica también es de suma importancia.

El profesional encargado del diagnóstico del paciente lleva a cabo su evaluación y determina cuáles de estas pruebas tienen mayor peso en función de la clínica y sintomatología que presenta el paciente, así como de resultados de otras pruebas iniciales.

Las principales pruebas empleadas en el diagnóstico de MG son las siguientes:

- Examen neurológico: examen físico para la evaluación del estado, la fuerza y movilidad de diferentes grupos musculares, así como de la capacidad para hablar, tragar y respirar.
- Serología: la detección de autoanticuerpos es uno de los pilares en la confirmación del diagnóstico ya que su producción es una de las principales causas de la enfermedad. Principalmente se hacen pruebas de autoanticuerpos contra AChR y MuSK (9).
- Electromiografía: mide la actividad eléctrica de los músculos y permite la detección de anomalías en la transmisión sináptica a nivel de la unión neuromuscular. En primer lugar, se realiza la prueba de estimulación repetitiva, de mayor especificidad. Si se obtiene un resultado negativo se puede proceder a realizar el estudio de fibra única o Jitter, que tiene una sensibilidad mayor que la anterior (8,9).
- Tomografía por emisión de positrones: es una gammagrafía que consiste en la medición de la radiación emitida por un trazador radiactivo que se ha combinado previamente con una sustancia que el músculo esquelético metaboliza, en este caso oxígeno o glucosa. La acumulación del trazador aumenta conforme lo hace la actividad muscular, lo que proporciona información sobre la funcionalidad del tejido.
- Tomografía computarizada o resonancia magnética: se emplean para descartar otras condiciones que puedan estar causando los síntomas, pues muestran detalles anatómicos y estructurales de los tejidos de forma nítida (2).
- Prueba de respuesta a la administración de acetilcolina: consiste en la inyección de acetilcolina en el músculo y la observación de cualquier cambio en la fuerza muscular en el área inyectada.

3.7. TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la MG son restablecer la transmisión mediada por ACh en la unión neuromuscular y disminuir la actividad del sistema inmune (SI), responsable de los defectos en la misma. Existen dos tipos de abordajes no excluyentes: el quirúrgico y el farmacológico.

3.7.1. ABORDAJE QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico de la MG es la timectomía y consiste en la extirpación del timo, que juega un importante papel en la enfermedad. Este procedimiento quirúrgico ha sido la piedra angular del tratamiento de la MG durante muchos años, incluso antes de que se comprendieran los mecanismos implicados en la patología (10).

La timectomía se puede realizar a través de una incisión en el esternón (timectomía transesternal) o mediante una cirugía mínimamente invasiva (timectomía videotoracoscópica). Se trata de un procedimiento que presenta unas complicaciones perioperatorias muy bajas, relacionadas con la cicatrización de la incisión e infecciones.

Si bien la mayoría de los pacientes de MG experimentan una mejora notable de la sintomatología de forma gradual en los meses posteriores a la cirugía, no todos ellos son candidatos a la timectomía.

Actualmente, se recomienda la timectomía a todo paciente de MG con edad inferior a 50-60 años, a excepción de pacientes con MuSK-Ac en los que no está recomendada la cirugía debido a que el papel del timo en la fisiopatología es menos determinante. Los pacientes con timoma deben someterse a timectomía independientemente de su situación clínica y serología, siendo el objetivo principal del abordaje quirúrgico el control tumoral (2,11).

3.7.2. ABORDAJE FARMACOLÓGICO

Tratamiento sintomático:

- Inhibidores de la acetilcolinesterasa periférica: la ACh se degrada en la hendidura sináptica por acción de la enzima acetilcolinesterasa (AChE). Es el tratamiento sintomático de elección y permite aliviar los síntomas de debilidad muscular de forma temporal. La piridostigmina es el inhibidor de la AChE más utilizado en el tratamiento de la MG debido a su mayor tiempo de acción, mejor perfil de tolerancia y menor incidencia

de reacciones adversas (RAM) de tipo colinérgico. La posología depende de la sintomatología y tolerancia del paciente, se administran dosis de 30, 60 o 90 mg cada 6-4 horas. Sus principales RAM se deben a la estimulación colinérgica de receptores; tanto muscarínicos, dando lugar a problemas gastrointestinales, sialorrea o incremento de secreciones bronquiales; como nicotínicos, originando calambres o fasciculaciones musculares. Dosis excesivamente altas de inhibidores de AChE pueden desencadenar cuadros de debilidad paradójica (3). El tratamiento con inhibidores de AChE se retira una vez se ha conseguido la remisión clínica o si existe intolerancia.

- Agonistas β -adrenérgicos: actualmente su uso queda reservado para el tratamiento de síndromes miasténicos congénitos de origen no inmunológico, en los que también se ve afectada la transmisión de acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular. La efedrina produce un aumento del AMP cíclico en músculo y linfocitos, que puede reducir la fatiga muscular, así como regular la proliferación de linfocitos y síntesis de anticuerpos. Otros agonistas β -adrenérgicos como terbutalina o salbutamol se han empleado tanto en el tratamiento sintomático de estos síndromes como en el de la MG en el pasado (12).

Tratamiento inmunosupresor: su objetivo es la reducción de la actividad del SI, que impide la correcta transmisión neuromuscular. Para ello se hace uso de corticosteroides y fármacos inmunosupresores (IS) como azatioprina, micofenolato de mofetilo (MMF), metotrexato (MTX), ciclosporina y tacrolimus. En algunos casos se recurre a tratamientos inmunomoduladores como plasmaféresis (PF) o inmunoglobulinas intravenosas (IGIV). El nivel de evidencia para el uso de cada uno de ellos y su grado de recomendación quedan recogidos en la tabla 3.

Los mecanismos mediante los cuales se logra esta modulación o supresión del SI son variados, algunos ejemplos son:

- Activación o supresión de genes diana que implica el cese en la producción de anticuerpos y la reducción de linfocitos T circulantes (corticosteroides).
- Interferencia en la producción de linfocitos T y B mediante la interrupción del ciclo celular (azatioprina, MMF y MTX).
- Detención de la activación de linfocitos T (ciclosporina y tacrolimus).
- Inhibición de la interacción entre células presentadoras de antígenos y linfocitos T.
- Bloqueo del receptor Fc, entre otras acciones (IGIV).

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO IS EN MG

FÁRMACO	EVIDENCIA	RAM	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Prednisona	II	Aumento de peso, edema, hipertensión arterial (HTA), hiperglucemia, osteoporosis, cataratas, infecciones, síntomas neuropsiquiátricos.	MGO y MGG que no responde a piridostigmina (nivel B). Monoterapia en pacientes con buen control a dosis bajas (nivel B).
Azatioprina	II	Leucopenia, hepatotoxicidad, pancreatitis, sepsis como reacción idiosincrásica.	MG que no se controla con dosis bajas de corticosteroides (nivel B).
Tacrolimus	II	Bien tolerado, nefrotoxicidad, HTA, hiperglucemia, hipomagnesemia, diarrea, náuseas.	MG que no se controla con dosis bajas de corticosteroides (nivel B).
MMF	II	Leucopenia, diarrea, náuseas, hiperglucemia, cefalea.	MG que no se controla con dosis bajas de corticosteroides (nivel C).
Ciclosporina	II	Nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, HTA, hiperplasia gingival, neuropatía óptica, temblor, hipertricosis.	Uso limitado por toxicidad (nivel B).
MTX	II	Hepatotoxicidad, fibrosis pulmonar, infecciones.	Evidencia insuficiente para recomendar su uso (nivel U).
Ciclofosfamida	II	Mielosupresión, cistitis hemorrágica, alopecia, infecciones, infertilidad, náuseas, vómitos, neoplasias.	MG refractaria a otros tratamientos (nivel C), vigilancia por RAM potencialmente graves.
Rituximab	II	Bien tolerado, reacciones relacionadas con la infusión, hipotensión, infecciones, leucopenia, trombocitopenia, alopecia areata.	MG MuSK-Ac + (nivel B) MG ACh-Ac + (nivel C)
Eculizumab	I	Bien tolerado, reacciones relacionadas con la infusión,	MG ACh-Ac + refractaria con sintomatología grave (nivel B).

		reacciones alérgicas, infección meningocócica grave, cefalea.	Uso limitado por su coste.
Efgartigimod alfa	I	Bien tolerado. Reacciones alérgicas, cefalea, infecciones, leucopenia, mialgia.	MG refractaria a piridostigmina, prednisona e IS no esteroideos (nivel B). Sólo aprobado en MG ACh-Ac +. Uso limitado por su coste.
IGIV	II	Cefalea, urticaria, nefrotoxicidad, fenómenos trombóticos, mialgia, fiebre, síntomas gripales.	Exacerbación o crisis miasténica (nivel B), tratamiento de mantenimiento en MGG refractaria (nivel C), en asociación con prednisona e IS no esteroideos. Uso limitado por coste.
PF	II	Infecciones, neumotórax, hipocalcemia, HTA, fiebre, coagulopatía, reacciones alérgicas.	Exacerbación o crisis miasténica (nivel B), tratamiento de mantenimiento en MGG refractaria (nivel C), uso limitado por falta de experiencia y necesidad de acceso por vía central.

El empleo de fármacos IS en el tratamiento de la MG conlleva una serie de problemas y riesgos, como los mencionados a continuación:

- Infecciones potencialmente graves e incluso mortales.
- Inicio de acción retardado y dificultad en el ajuste de dosis.
- RAM sistémicas nocivas.
- Aumento mínimo pero definitivo del riesgo a largo plazo de malignidad y toxicidad por fármacos.

En cuanto a los escalones terapéuticos del tratamiento farmacológico de la MG, existen diferentes niveles en función del control de la sintomatología, la tolerabilidad y la respuesta de cada paciente (Figura 1).

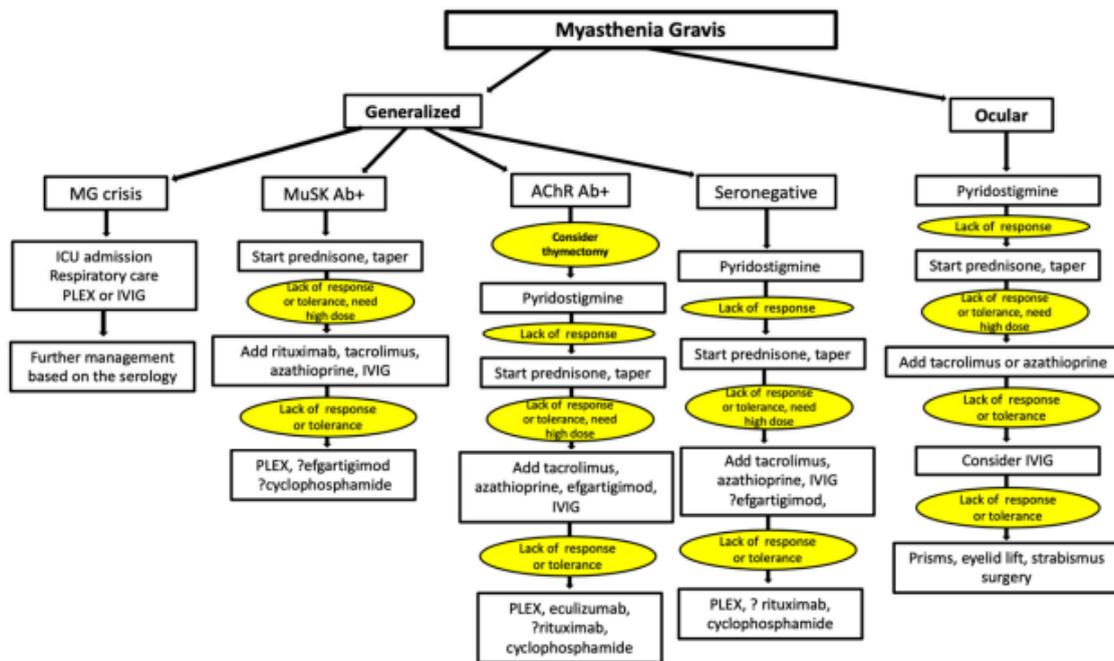


Figura 1. Algoritmo para el tratamiento de la MG (13).

Nuevos tratamientos para la MG: los avances en inmunología, biología molecular y el desarrollo de nuevos fármacos han impulsado la aparición de nuevos agentes con dianas farmacológicas más selectivas, mayor especificidad en el SI, menor toxicidad y un inicio de acción más rápido con posible remisión sostenida o incluso definitiva.

Entre ellos destaca el efgartigimod alfa, inhibidor del receptor neonatal para la fracción cristalizable de IgG, bloquea su reciclado, produciendo un efecto similar al de la PF. Su indicación en MG está autorizada, pero su financiación está pendiente de estudio. También el eculizumab, anticuerpo monoclonal frente al factor C3 que impide la activación del complemento. En este caso sí que existe autorización, pero no está financiado para MG (14,15).

MG refractaria: se trata de pacientes cuya situación clínica y funcional, medida por la MGFA-PIS (MGFA Post-intervention Status) no cambia o empeora tras el uso de corticosteroides o de al menos otros dos fármacos IS, con adecuada dosis y duración (16). Algunos casos pueden derivar en exacerbaciones graves que ponen en riesgo la vida del paciente, conocidas como crisis miasténicas.

4. HIPÓTESIS

La aparición de nuevos fármacos moduladores del SI con mecanismos de acción innovadores amplía el abanico de recursos terapéuticos disponibles actualmente en el tratamiento de la MG, estos podrían sustituir al tratamiento clásico en los próximos años. Para poder evaluar las potenciales ventajas de las nuevas líneas terapéuticas es necesario conocer la realidad del tratamiento inmunosupresor de los pacientes en nuestro medio.

La percepción de la situación funcional de los pacientes con MG bajo el tratamiento actual parece adecuada, sin embargo, es necesario evaluar la incidencia de RAM, sobre todo aquellas más graves, así como conocer con más detalle su estado clínico para valorar la necesidad de optimizar el tratamiento de cara a las nuevas opciones terapéuticas.



5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar el manejo de fármacos IS en el tratamiento de la MG en los pacientes que reciben tratamiento por esta patología en el Hospital General Universitario Doctor Balmis (HGUDB). Se pretende conocer qué fármacos se emplean, las dosis a las que se utilizan, las RAM que producen y la situación clínica de los pacientes.

5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar cuáles son los fármacos más empleados en el tratamiento de la MG y las dosis a las que se utilizan.
- Establecer la frecuencia de efectos secundarios, así como la gravedad de los mismos.
- Estudiar el patrón de uso del tratamiento IS según la situación clínica de los pacientes por la escala MGFA.
- Identificar aspectos relacionados con el tratamiento de la MG en los que el papel del farmacéutico pueda aportar un valor añadido.

6. METODOLOGÍA

6.1. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en pacientes diagnosticados de MG en el servicio de Neurología del HGUDB e incluidos en la base de datos GenRaRe del Instituto de Salud Carlos III.

6.2. SELECCIÓN DE PACIENTES

La selección de pacientes se ha realizado en base a los siguientes criterios de inclusión y exclusión (Tabla 4).

TABLA 4. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE PACIENTES	
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Mayoría de edad. Diagnóstico de MG. Seguimiento en consultas externas de Neurología en el HGUDB. Firma del consentimiento informado. Registro en GenRaRe.	Falta significativa de datos en GenRaRe. Seguimiento interrumpido.

6.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

De las variables disponibles en el registro GenRaRe, se han seleccionado aquellas con utilidad para el propósito del estudio (Tabla 5).

TABLA 5. VARIABLES DEL ESTUDIO	
VARIABLE	DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica (Masculino/Femenino)
Edad	Cuantitativa discreta (años)
Edad de inicio	Cuantitativa discreta (años)
Diagnóstico	Cualitativa dicotómica (MGO/MGG)
MGFA inicial	Cualitativa ordinal politómica (I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB)
MGFA actual	Cualitativa ordinal politómica (I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB)
ACh-Ac	Cualitativa nominal dicotómica (Sí/No)

MuSK-Ac	Cualitativa nominal dicotómica (Sí/No)
Comorbilidades	Cualitativa nominal politómica (No/Neoplasia/Autoimmune)
Timoma	Cualitativa nominal dicotómica (Sí/No)
Timectomía	Cualitativa nominal dicotómica (Sí/No)
Tratamiento farmacológico total	Cualitativa nominal politómica (Piridostigmina, Prednisona, Azatioprina, MMF, Ciclosporina A, Tacrolimus, Ciclofosfamida, Rituximab, Efgartigimod alfa, Otros IS)
Tratamiento farmacológico actual	
Dosificación	Cualitativa continua (mg/día)
Tratamiento de rescate	Cualitativa nominal dicotómica (Sí/No)
RAM leves	Cualitativa nominal dicotómica (Sí/No)
RAM graves	Cualitativa nominal dicotómica (Sí/No)
Necesidad de hospitalización	Cualitativa nominal dicotómica (Sí/No)
Hospitalizaciones	Cuantitativa discreta (número de ingresos)
Tiempo de ingreso	Cuantitativa discreta (días)

Se ha considerado grave cualquier RAM que haya provocado la muerte o amenazado la vida del paciente, provocado o prolongado su hospitalización, ocasionado una discapacidad laboral o escolar, inducido defectos congénitos o sido clínicamente relevante (17).

El grado de morbi-mortalidad se ha medido mediante la necesidad, el número de días y el número de ingresos totales.

6.4. RECOGIDA DE DATOS

Los datos se han obtenido de la base de datos GenRaRe, las variables se han almacenado en hojas de datos de Microsoft Excel 2021 para su tratamiento y análisis.

6.5. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de carácter personal de los participantes en el estudio se ajusta a lo dispuesto en la Ley Orgánica

3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales y la Ley 41/2002, de autonomía del paciente.

Todos los pacientes incluidos en la base de datos han firmado el consentimiento informado y sus datos han sido recogidos y tratados de forma anónima.

La base de datos GenRaRe es un registro nacional promovido por la Sociedad Española de Neurología y el Instituto de Salud Carlos III, que cuenta con la aprobación del CEIC de la Fundació de Gestió Sanitària Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Anexo I) y refrendado por el CEIm del HGUDB.

El estudio ha sido evaluado y aprobado por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández y el CEIm del HGUDB.

6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se ha realizado con SPSS Statistics 29.

Para la determinación de la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se ha utilizado la prueba de Shapiro-Wilk, indicada para tamaños muestrales inferiores a 50, como es este caso, y se ha confirmado que no siguen una distribución normal. Como medidas de tendencia central se han empleado la mediana (Me) y el rango intercuartílico (IQR) y para la comparación de variables no paramétricas la prueba de U de Mann-Whitney. Se ha aceptado un valor de significación del 5% para todas las pruebas estadísticas de contraste de hipótesis.

En cuanto a las variables cualitativas, se han descrito mediante su distribución de frecuencias expresadas en porcentaje (%) y su comparación se ha llevado a cabo por medio de la prueba de chi-cuadrado de Pearson.

7. RESULTADOS

7.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

La muestra estuvo compuesta por 42 pacientes con diagnóstico de MG. Se descartó un único caso por falta de datos imprescindibles para el estudio, por lo que finalmente se contó con 41 casos para el estudio.

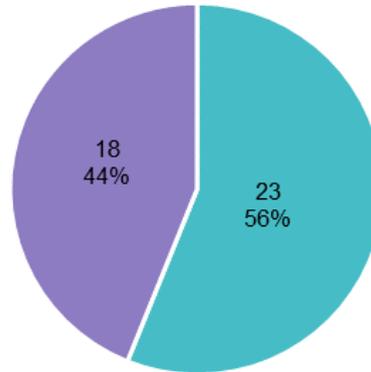
Los principales datos demográficos de la población de estudio quedan recogidos a continuación (Tabla 6).

TABLA 6. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO			
Número	41		
Sexo	Masculino	Femenino	
	23 (56,1%)	18 (43,1%)	
Edad actual (años)	Me	IQR	Rango
	67	55-76	19-85
Edad de inicio (años)	Me	IQR	Rango
	60	43-68	13-84
Edad de inicio MGO (años)	Me	IQR	Rango
	67	61-78	50-84
Edad de inicio MGG (años)	Me	IQR	Rango
	54	36-68	13-71

La edad de inicio fue de 60 años (IQR 43-68), para los casos de MGO fue de 67 años (IQR 61-78), mientras que en pacientes con MGG fue de 54 años (IQR 36-68), diferencia estadísticamente significativa ($p=0,021$) entre ambas formas.

GRÁFICA 1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR SEXO

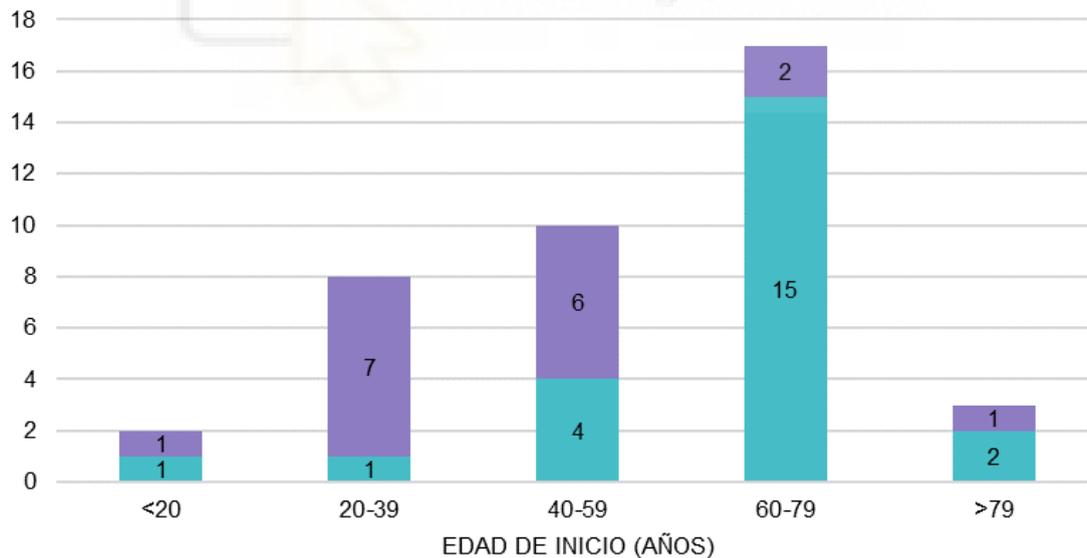
■ MASCULINO ■ FEMENINO



En cuanto a la relación entre la edad de inicio y el sexo, se observó un predominio significativo ($p=0,006$) de las formas de inicio más precoz en mujeres y más tardío en varones, especialmente a partir de la sexta década.

GRÁFICA 2. DISTRIBUCIÓN DE EDAD DE INICIO POR SEXO

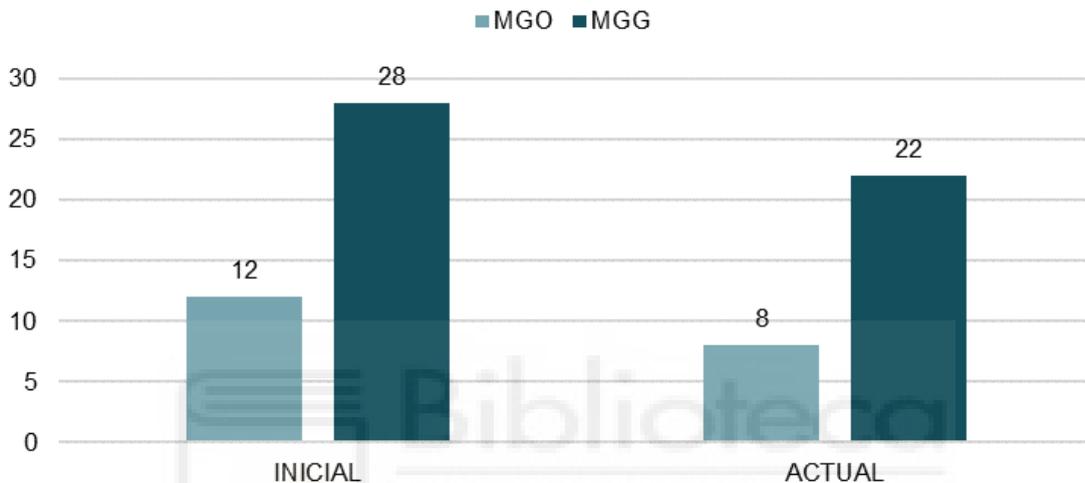
■ MASCULINO ■ FEMENINO



7.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

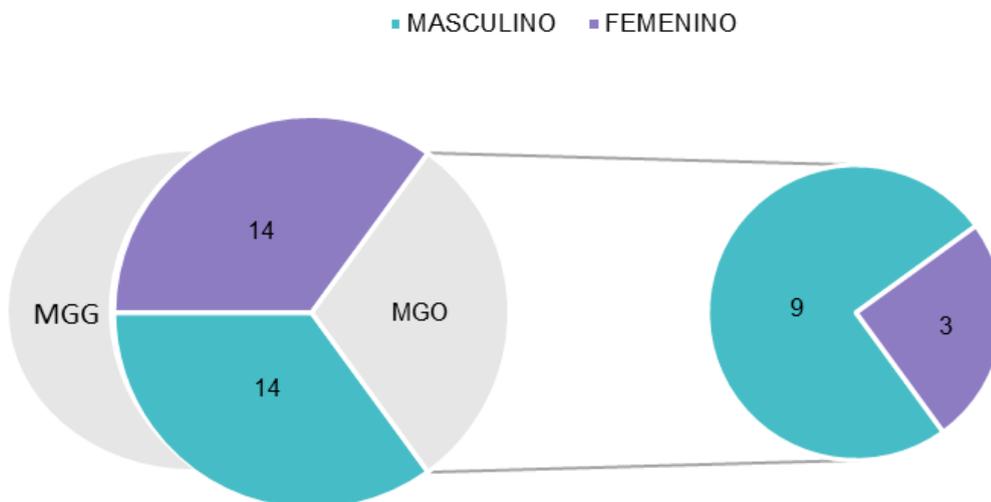
Hubo un predominio de formas generalizadas frente a oculares, suponiendo las primeras el 70% al inicio de la enfermedad y las segundas el 30%. La relación entre ambas formas clínicas actualmente es similar a la del inicio (gráfica 3), con un ligero incremento de las formas generalizadas (73,3%).

GRÁFICA 3. EVOLUCIÓN DE LAS FORMAS CLÍNICAS



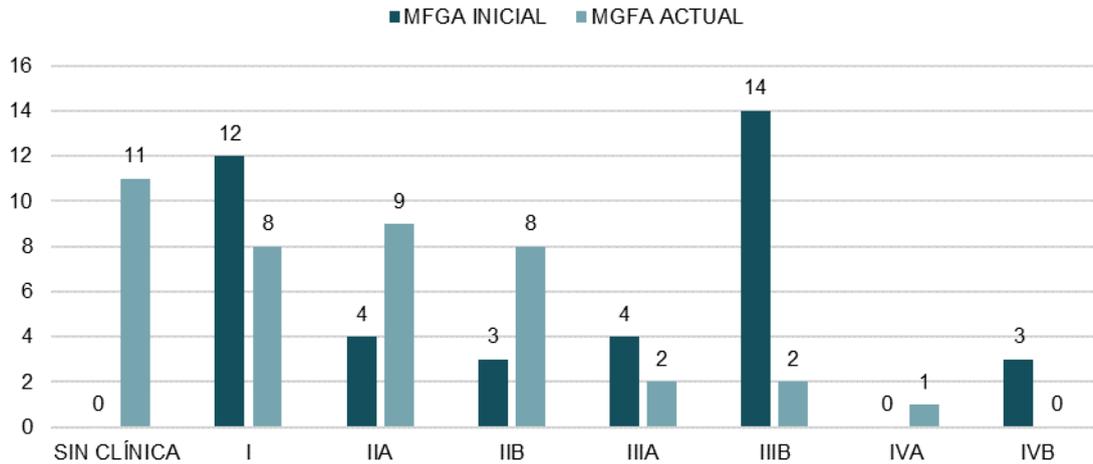
Se observó una relación significativa ($p < 0,05$) entre el sexo y la forma clínica inicial, mientras que la incidencia de MGG fue equitativa en ambos sexos, para la MGO existió un predominio del sexo masculino (gráfica 4).

GRÁFICA 4. DISTRIBUCIÓN DE FORMAS POR SEXO



Durante el tiempo de seguimiento registrado, se produjo una evolución hacia estadios menos graves, este cambio se puede observar comparando los MGFA iniciales con los actuales (Gráfica 5).

GRÁFICA 5. EVOLUCIÓN DE LA SITUACIÓN CLÍNICA (MGFA)



Destacaron dos grupos de especial interés en cuanto a la evolución clínica, los pacientes que alcanzaron una situación de síntomas mínimos ($MGFA \leq IIA$) fueron 28 (68,3%) y aquellos en los que la evolución fue negativa y constituyen las denominadas MG refractarias.

7.3. TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico

Los pacientes timentomizados fueron 12 (29,3%), en 3 de ellos (7,3%) el motivo fue un timoma. Los pacientes con timoma en los que se llevó a cabo timentomía presentan $MGFA \leq IIA$ actualmente.

Tratamiento farmacológico

En la siguiente tabla se recogen los aspectos más relevantes referentes al tratamiento farmacológico (Tabla 7).

TABLA 7. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Fármaco	Tratamiento		Dosificación (mg/día)			RAM	
	Total	Actual	Rango	Me	IQR	Leve	Grave
Piridostigmina	41	38	60-360	180	157,5-240	11	0
Prednisona	33	18	1,25-60	5	2,5-15	15	5
Azatioprina	21	5	25-250	125	100-150	7	4
MMF	19	6	750-2000	1500	1000-2000	7	2
Ciclosporina A	8	4	100-300	150	100-225	5	1
Tacrolimus	5	0	2-3	2	2-2,5	1	0
Ciclofosfamida	1	0	750 (1)	750	750	0	0
Rituximab	13	6	1000-2000 (2)	1000	1000-2000	3	1
Efgartigimod alfa	2	2	700 (3)	700	700	1	0

1. Administrada en forma de 3 bolos IV espaciados 1 semana entre ellos.
2. Administrado habitualmente en forma de 1-2 bolos IV de 1000 mg, en su caso espaciados 2 semanas, repitiendo la dosis cada 6 meses.
3. Administrado en forma de ciclos de 4 dosis en 4 semanas, a dosis de 10 mg/kg.

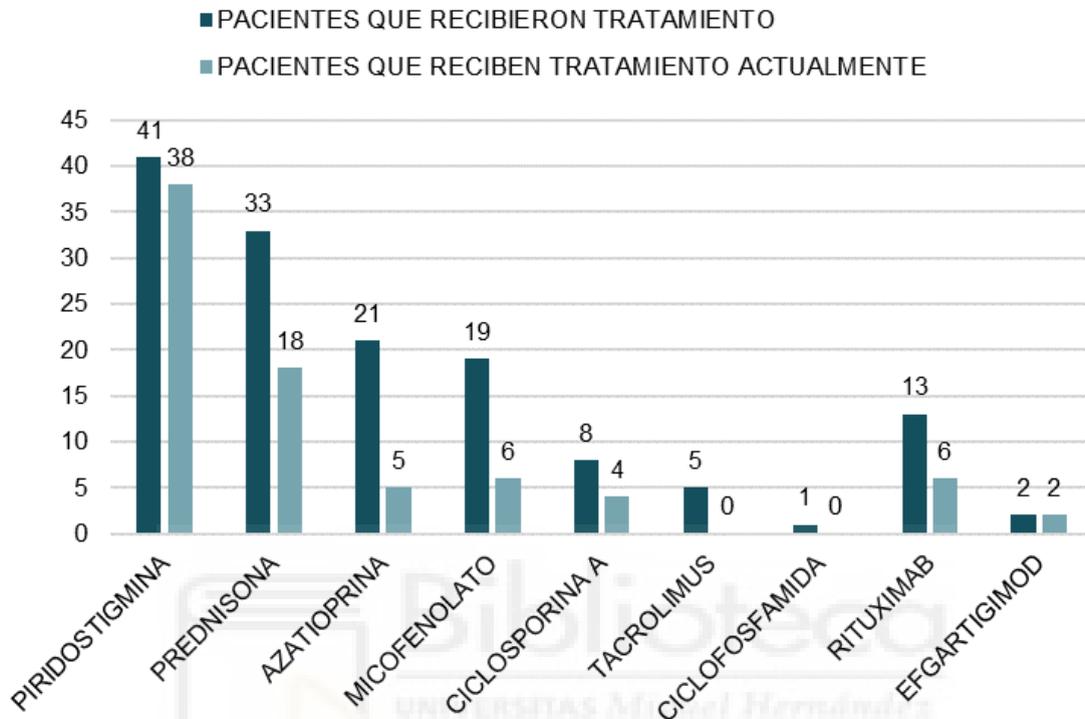
Piridostigmina: 41 pacientes (100%) recibieron piridostigmina, 8 de ellos (19,5%) en monoterapia. Actualmente 38 pacientes (92,7%) continúan el tratamiento. Las dosis empleadas se situaron entre los 60-360 mg/día, con una Me de 180 mg/día (IQR 157,5-240). Se asociaron reacciones adversas (RAM) a piridostigmina en 11 pacientes (26,8% del total de pacientes tratados con piridostigmina), fueron leves y de tipo colinérgico en la totalidad de los casos.

Prednisona: 33 pacientes (80,5%) fueron tratados con prednisona, 26 de ellos (63,4%) en combinación con otros IS. Actualmente 18 pacientes (43,9%) reciben prednisona. Las dosis empleadas variaron entre los 1,25-60 mg/día, con una Me=5 mg/día (IQR 2,5-15). Se registraron RAM asociadas a prednisona en 20 pacientes (60,6% de los pacientes tratados con piridostigmina), 5 de los cuales experimentaron RAM graves (15,2%).

Inmunosupresores: 31 pacientes (75,6%) recibieron tratamiento IS, actualmente 21 pacientes (51,2%) continúan en tratamiento IS, incluyendo azatioprina, MMF, ciclosporina A, micofenolato, tacrolimus, ciclofosfamida,

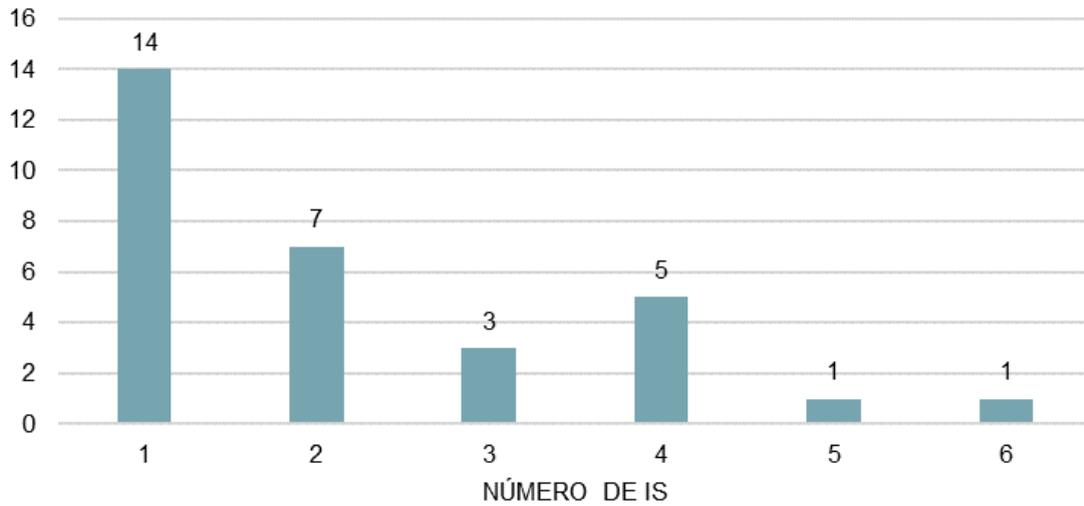
rituximab y efgartigimod alfa. Los principales datos de cada uno de estos fármacos quedan recogidos en la tabla 7.

GRÁFICA 6. NÚMERO DE PACIENTES POR FÁRMACO



Los pacientes que recibieron tratamiento IS precisaron entre 1 y 7 fármacos hasta llegar al tratamiento actual, con una Me=2 IS por paciente. En ningún caso se empleó más de un IS de forma concomitante.

GRÁFICA 7. IS REQUERIDOS POR LOS PACIENTES



Tratamiento de rescate

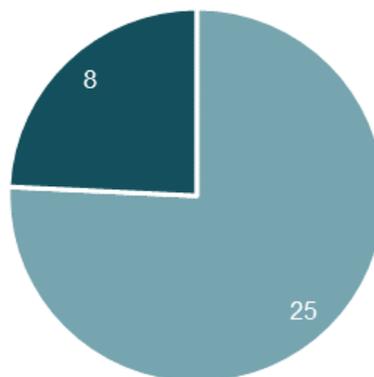
En cuanto al tratamiento de rescate, 26 pacientes (63,4%) recibieron IGIV por exacerbación o crisis miasténica y 4 de ellos (9,8%) necesitaron PF.

7.4. ESTUDIO DE RAM

Se registraron RAM en 27 pacientes (65,9%), que fueron leves en 25 pacientes (61,0%) y graves en 8 pacientes (19,5%) como se puede ver en la gráfica 8.

GRÁFICA 8. PACIENTES QUE EXPERIMENTARON RAM

■ RAM LEVES ■ RAM GRAVES



Se registraron un total de 59 casos RAM, de los cuales 16 (27,1%) fueron graves. En la gráfica 9 se muestra la frecuencia de RAM por fármaco, así como su gravedad. Las diferentes RAM quedan descritas en la tabla 8.

GRÁFICA 9. RAM REGISTRADAS POR FÁRMACO

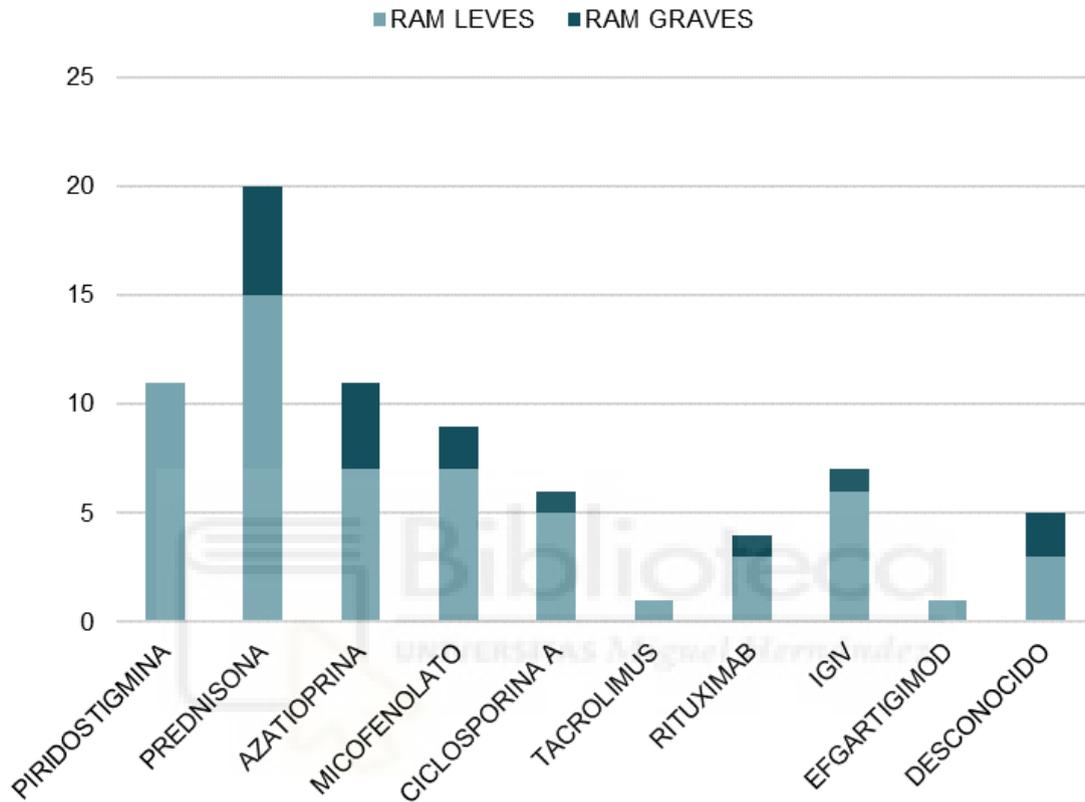


TABLA 8. DESCRIPCIÓN DE RAM POR FÁRMACO

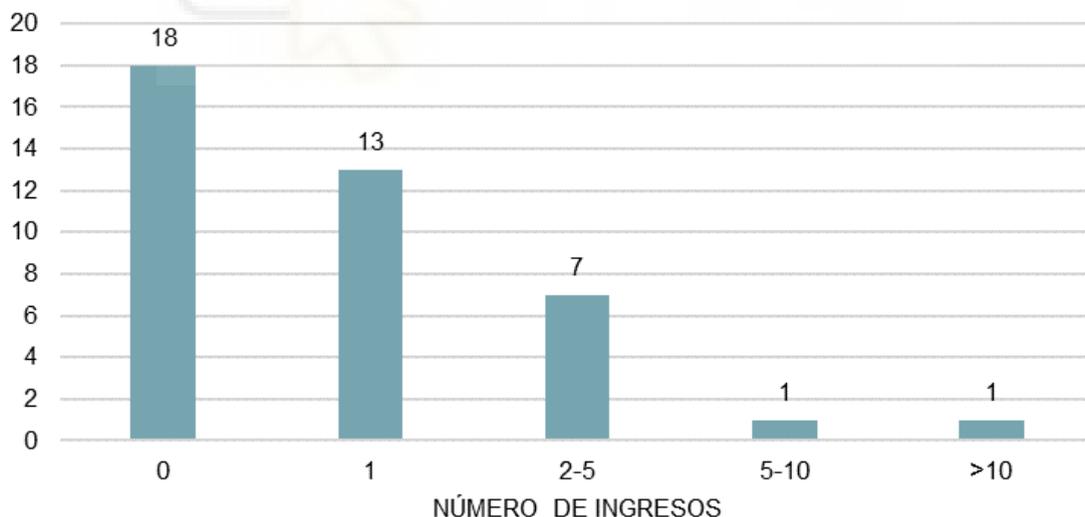
Fármaco	RAM	
	Leves	Graves
Piridostigmina	Diarrea, sialorrea, náuseas, diarrea, taquicardia, incontinencia urinaria, disfunción eréctil, adormecimiento facial.	-
Prednisona	Cambios de ánimo, resistencia a la insulina, aumento de peso, diarrea, acné, HTA, edema facial, fragilidad capilar, insomnio	Fractura osteoporótica, empeoramiento clínico con ingreso en UCI, trastorno psicótico.
Tacrolimus	Cefalea	-
Azatioprina	Debilidad, lesiones cutáneas, náuseas, cefalea, diarrea, epigastralgia.	Absceso esternal, cáncer espinocelular, hepatitis B, pancitopenia severa.

MMF	Fragilidad en piel y uñas, herpes labial recurrente, intolerancia digestiva, insomnio.	Infección respiratoria.
Ciclosporina A	Náuseas, cefalea, diarrea, cansancio.	Creatinina aumentada.
Rituximab	Pérdida de peso, pérdida de masa muscular.	Hipotensión severa, infección respiratoria.
IGIV	HTA, cefalea, fiebre, diarrea.	Síndrome meníngeo.
Efgartigimod alfa	Cefalea.	-
Desconocido	Estreñimiento, náuseas, diarrea.	Trombosis de catéter central, neumonía.

7.5. ESTUDIO DE MORBI-MORTALIDAD

22 pacientes (55%) precisaron ingreso hospitalario a lo largo del seguimiento, con una Me de 1 hospitalización por paciente (rango 0-70 hospitalizaciones). Se estudió el número total de días de ingreso, la Me fue de 12,5 días (IQR 7-27,75) con un valor mínimo de 3 días y máximo de 370 días.

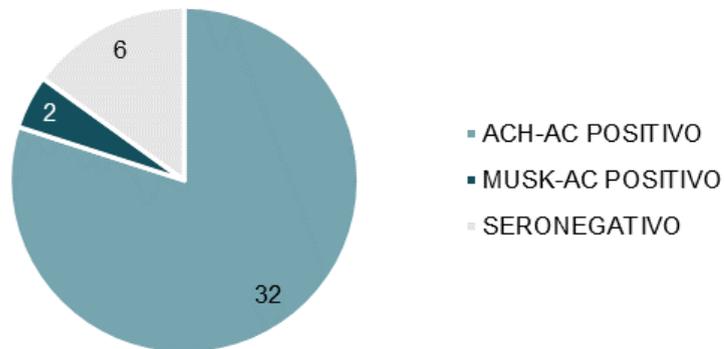
GRÁFICA 10. INGRESOS REQUERIDOS POR LOS PACIENTES



7.6. ESTUDIO SEROLÓGICO

Los resultados reflejaron que 32 (78%) pacientes fueron positivos para ACh-Ac, 6 casos (14,6%) seronegativos y 2 (4,9%) positivos para MuSK-Ac.

GRÁFICA 10. FRECUENCIA DE SEROTIPOS



El tratamiento de los pacientes seronegativos en la actualidad es el siguiente:

- Piridostigmina: 5/6 pacientes.
- Prednisona: 1/6 pacientes.
- IS: 6/6 pacientes.

7.7. ESTUDIO DE COMORBILIDADES

Las comorbilidades recogidas en la base de datos fueron neoplasias (excluyendo el timoma) y patología autoinmune. Hubo 8 casos (19,5%) con comorbilidades:

- Neoplasias: 5 casos (12,1%) entre los que se registró tumor retroperitoneal, carcinoma escamoso epidérmico, tumor trígono molar, carcinoma escamoso esofágico y mieloma.
- Patología autoinmune: 3 pacientes (7,3%) entre los que se registró tiroiditis, síndrome antisintetasa y artritis reumatoide.

8. DISCUSIÓN

8.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

La muestra sigue el patrón habitual si se tiene en cuenta el sexo y la edad de inicio, pues predomina el inicio más precoz en el sexo femenino y el más tardío en el masculino.

Tal y como se recoge en la literatura (2), los pacientes con MGO tienen una edad de inicio superior a la de aquellos con MGG, en este caso existe una diferencia significativa ($p < 0,05$) de 13 años.

Por tanto, se puede afirmar que, de forma global, el sexo masculino tiende a padecer formas oculares y de inicio más tardío.

8.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se trata de un grupo de pacientes con MG en el que, por una parte, hay un porcentaje inicial de MGO del 30% y en el que, dentro de las generalizadas, hay un predominio de formas de gravedad moderada ($MGFA \geq III$). Este hecho se debe tener en cuenta para analizar el tratamiento recibido por los pacientes, pues en las formas más leves es necesario sólo tratamiento sintomático con piridostigmina y en los agravamientos dosis bajas de prednisona. Estas características justifican el amplio uso de IS dado que son la terapia de elección para el mantenimiento en formas más graves.

Durante el seguimiento se ha producido un aumento en las formas generalizadas debido a que la categoría de MGO se transforma en MGG con la aparición de cualquier síntoma extraocular.

8.3. TRATAMIENTO

Se trata de una serie de pacientes en la que predomina el sexo masculino con inicios tardíos, por tanto, el uso de IS es extenso. En una serie en la que predominase el sexo femenino (especialmente en edad fértil) cabría esperar un mayor uso de prednisona frente a IS, por la potencial teratogenicidad de estos.

La respuesta al tratamiento ha sido positiva de forma global, como pone de manifiesto el hecho de que actualmente los pacientes en estadios III de la MGFA sean escasos y que un 68,3% presente formas leves ($MGFA \leq IIA$), respecto al 39% inicial.

Aunque la mayoría de pacientes utiliza un solo IS, una tercera parte de los pacientes (32,3%) ha precisado ensayo terapéutico con 3 o más IS antes de lograr una situación clínica aceptable. Los motivos del intercambio han sido ineficacia, intolerancia o aparición de RAM.

Respecto a las dosis empleadas, cabe destacar que la inmunosupresión que se busca en el tratamiento de la MG no es tan potente como la deseada en otras patologías o en pacientes trasplantados. Se persigue la modulación del SI con la mínima dosis eficaz para minimizar las RAM dosis-dependientes.

En los pacientes tratados con azatioprina se tuvo en cuenta la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) para reducir el riesgo de mielotoxicidad dosis-dependiente.

Respecto al tratamiento de rescate, en la práctica clínica habitual se utiliza IGIV, reservando la PF para aquellos pacientes refractarios o con intolerancia a IGIV. El número de pacientes tratados con IGIV fue, por tanto, superior a los que recibieron PF (26 frente a 4), si bien estos últimos recibieron un número muy elevado de tratamientos por ser MG refractarias.

En cuanto a los casos de MG asociada a timoma, se ha observado una evolución favorable, probablemente debido al escaso número de pacientes, que no permite la obtención de conclusiones aunque en la literatura se describe una peor evolución de estos casos (18).

8.4. PACIENTES REFRACTARIOS

Son aquellos que se mantienen con $MGFA > 3$ a pesar del tratamiento y han precisado un gran número de fármacos, tratamiento de rescate e ingresos hospitalarios (19). El porcentaje de pacientes con MG refractaria de este

estudio es similar al descrito en estudios previos, en los que un 10-20% de los pacientes son refractarios (20).

Existen 2 pacientes de MG refractaria que han recibido tratamiento con efgartigimod alfa. Se trata de pacientes en una situación clínica muy comprometida, con múltiples fracasos terapéuticos, necesidad de rescate y hospitalización frecuente. Reciben el tratamiento dentro de un programa de acceso precoz. Su estadio clínico ha mejorado notablemente, pasando de un MGFA IV a IIB-III A tras los ciclos de tratamiento.

8.5. RAM

El tratamiento de la MG presenta una alta complejidad, los fármacos empleados se caracterizan por una elevada incidencia de RAM, que en este caso ha sido del 65,9% de los pacientes, la mayoría de los casos leves. Estos números son ligeramente inferiores al 75% referido en la literatura (21).

Los fármacos que destacan por una mayor incidencia de RAM han sido la prednisona y la azatioprina, que forman parte de la primera línea terapéutica para la MG. Estos fármacos han sido también los responsables de las RAM más graves, por tanto, es importante ajustar la duración del tratamiento y las dosis empleadas, así como considerar alternativas terapéuticas en pacientes de mayor riesgo. Aunque no ha sido objeto de este trabajo, también es importante revisar la terapia empleada para reducir estos efectos (profilaxis antiosteoporótica, prevención de infecciones y control metabólico).

8.6. MORBI-MORTALIDAD

El número de ingresos hospitalarios incluye hospitalizaciones iniciales, crisis miasténicas y administración de tratamientos que precisan ingreso. Este último es el caso del tratamiento con plasmaféresis, que ha precisado ingreso en dos pacientes que acumulan la mayoría de las hospitalizaciones dada la condición de refractarios de ambos.

No ha habido ningún caso de mortalidad, a pesar de la aparición de complicaciones graves y de la existencia de pacientes con un elevado grado de

afectación, lo que indica que la terapéutica actual para la MG ha modificado sustancialmente su historia natural.

8.7. SEROLOGÍA

Respecto a la serología, se ha observado que los pacientes seronegativos requieren tratamiento IS con tanta frecuencia o incluso más que los pacientes seropositivos. Esto constata el hecho de que la MG seronegativa no es una enfermedad menos grave que la MG seropositiva y que el mecanismo de ambas formas es similar, la presencia de autoanticuerpos postsinápticos no identificados en la unión neuromuscular.

8.8. PAPEL DEL FARMACÉUTICO

Dada la complejidad del tratamiento, los múltiples cambios en este, la incidencia de RAM y las elevadas interacciones que existen entre la enfermedad y el uso de fármacos para otras patologías, el papel del farmacéutico puede aportar un valor añadido en el diseño y seguimiento de los tratamientos de pacientes de mayor complejidad terapéutica o con determinadas comorbilidades, como insuficiencia renal o hepática, patología inmune o neoplasias, entre otras. Algunos ejemplos son:

- Farmacogenética: caracterización de variantes alélicas para TPMT antes de iniciar el tratamiento con azatioprina. La actividad enzimática de la TPMT, encargada del metabolismo de las tiopurinas, puede estar sujeta a variaciones alélicas. Mediante su caracterización se pueden prevenir RAM graves, como es el caso de la aplasia medular (22).
- Farmacocinética: monitorización de los niveles plasmáticos de fármacos IS para reducir el riesgo y la gravedad de RAM dosis-dependientes.
- Farmacovigilancia: detección de interacciones, revisión de tratamientos potencialmente peligrosos en MG y búsqueda de alternativas.
- Asesoramiento: mejora de la adherencia terapéutica (elevado porcentaje de pacientes ancianos) y adecuación del tratamiento farmacológico (aplicación de criterios explícitos de medicación potencialmente inapropiada).

9. CONCLUSIONES

- El tratamiento IS constituye un pilar fundamental en la terapéutica de los pacientes con MG del HGUDB.
- La respuesta al tratamiento ha sido positiva en la mayoría de los pacientes, logrando una buena situación funcional.
- Para lograr los objetivos terapéuticos se ha precisado con frecuencia de cambios en el tratamiento, lo que denota la complejidad del mismo.
- Las RAM, a pesar de su frecuencia, no han limitado el uso de fármacos en la mayoría de los casos y no han comprometido el tratamiento IS.
- El farmacéutico puede contribuir a la optimización de las estrategias terapéuticas para la MG en diferentes campos, como farmacocinética, farmacogenética, farmacovigilancia y asesoramiento.



10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo en el que los datos proceden de una base de datos ya establecida, por lo que sólo se dispone de las variables predeterminadas. Por tanto, en el desarrollo del trabajo pueden aparecer nuevas ideas cuyo análisis requiere variables no disponibles.

En un estudio retrospectivo como este, existen sesgos como el de recuerdo, que pueden hacer que algunos datos estén infraestimados ya que sería necesaria una búsqueda activa de los mismos. Un ejemplo son las RAM leves, que con frecuencia pasan desapercibidos si no se pregunta de forma específica por ellos.

La información incluida en la base de datos procede de las visitas a consulta o de la revisión de historias que los clínicos han llevado a cabo para completar la base de datos y, por tanto, puede ser más o menos exhaustiva dependiendo de factores como el tiempo disponible para una visita o la gravedad del paciente.

La recogida de datos referentes a tratamientos previos a la inclusión del paciente en la base puede ser menos exacta, sobre todo aquellos datos referentes al período previo al uso de la historia clínica electrónica.

A pesar de lo enumerado anteriormente, estas limitaciones no invalidan el estudio, ya que se ha dispuesto de los datos fundamentales para los objetivos planteados y el número de datos perdidos es escaso.

11. APLICACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Registro prospectivo de respuesta al tratamiento y RAM en pacientes de MG en tratamiento IS, utilizando tablas para pacientes.

Ampliando el número de pacientes se podría intentar buscar correlación entre el perfil clínico y la respuesta a un determinado fármaco. Buscar características de los pacientes que permitan orientar la decisión terapéutica a priori.

Evaluar la calidad de vida de los pacientes, son datos que no se incluyen en el registro GenRaRe.

Con la comercialización de nuevos tratamientos para la MG, evaluar el balance global de estos tratamientos respecto al tratamiento clásico con IS teniendo en cuenta respuesta clínica, RAM, vía de administración e impacto económico.



12. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Torre S, Gómez Molinero I, Martínez Girón R. Puesta al día en la miastenia gravis. *Med Fam SEMERGEN*. 2018;44(5):351-4.
2. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *The Lancet*. 2001;357(9274):2122-8.
3. Sheikh S, Alvi U, Soliven B, Rezaia K. Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update. *J Clin Med*. 6 de abril de 2021;10(7):1537.
4. Marriott M, Schwery A, VandenBerg A. Myasthenia gravis: What does a pharmacist need to know? *Am J Health Syst Pharm*. 21 de febrero de 2023;80(5):249-57.
5. Phillips WD, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000Research*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-1513.
6. Sommer N, Tackenberg B, Hohlfeld R. The immunopathogenesis of myasthenia gravis. *Handb Clin Neurol*. 2008;91:169-212.
7. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol*. mayo de 2016;12(5):259-68.
8. Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. mayo de 2018;36(2):261-74.
9. Rousseff RT. Diagnosis of Myasthenia Gravis. *J Clin Med*. 16 de abril de 2021;10(8):1736.
10. Keesey JC. Contemporary opinions about Mary Walker: A shy pioneer of therapeutic neurology. *Neurology*. 1 de noviembre de 1998;51(5):1433-9.
11. Schneider-Gold C, Gilhus NE. Advances and challenges in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*. enero de 2021;14:175628642110654.
12. Macfarlane JW. Myasthenia Gravis: Its Treatment by a Combination of Prostigmin and Glycine-Ephedrine Therapy. *Glasg Med J*. julio de 1937;128(1):7-11.
13. Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezaia K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. *J Clin Med*. 14 de marzo de 2022;11(6):1597.
14. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/gl/profesionales/medicamentos.do?metodo=verD>

- etalle&cn=659702
15. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/gl/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=758197>
 16. Cortés-Vicente E, Álvarez-Velasco R, Pla-Junca F, Rojas-García R, Paradas C, Sevilla T, et al. Drug-refractory myasthenia gravis: Clinical characteristics, treatments, and outcome. *Ann Clin Transl Neurol.* febrero de 2022;9(2):122-31.
 17. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/notificacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-ram-de-uso-humano/notificasospechas-ram-profsanitarios/>
 18. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders: Autoimmune neuromuscular disorders. *Eur J Neurol.* julio de 2010;17(7):893-902.
 19. García-García J, Díaz-Maroto I, Martínez-Martín A, Pardal-Fernández JM, Segura T. Descripción de una serie de pacientes con miastenia gravis refractaria. *Neurología.* noviembre de 2020;S0213485320302930.
 20. Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale J Biol Med.* junio de 2013;86(2):255-60.
 21. Díaz-Maroto I, García-García J, Sánchez-Ayaso PA, Alcahut-Rodríguez C, González-Villar E, Pardal-Fernández JM, et al. Miastenia gravis ocular y factores asociados al desarrollo de una generalización secundaria: descripción de una serie española. *Neurología.* mayo de 2023;38(4):229-35.
 22. Soto Escribano MP, Rodríguez Peálvarez ML, García Sánchez V, Iglesias Flores E, Gómez Camacho F, Llamaza Torres C, et al. LA DETERMINACIÓN DE LA TPMT EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: ¿ES UNA ESTRATEGIA COSTE-EFECTIVA EN PACIENTES QUE COMIENZAN TRATAMIENTO CON TIOPURINAS? *Gastroenterol Hepatol.* marzo de 2009;32(3):219.

ANEXO I. DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS.



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

Barcelona, a 25 de junio de 2020.

Sonia Segovia Simon
E-mail: SSegovia@santpau.cat
Interno

TÍTULO: Registro de Enfermedades Genéticas y de Baja Prevalencia (GenRaRe).			
CÓDIGO: 13/056/1443	CÓD.PROT.: IIBSP-BAS-2013-101	EUDRA CT: NO PROCEDE	PROMOTOR: CONSORCIO CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED (CIBER)
CEIC REFERENCIA: CEIC FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU		IP: DRA. I. ILLA / NEUROLOGÍA	

Adjunto le envío la resolución del Comité Ético de Investigación con Medicamentos, sobre la Modificación Relevante N° 4, del estudio de referencia, en su reunión 23.06.2020.

Atentamente,


Robert Caballero
Secretaria CEIm - HSCSP

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

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

CERTIFICA

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

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

Consistente en:

Modificación relevante Nº 4

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

Y emite: **INFORME FAVORABLE**

SANT PAU

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


Dra. Milagros Alonso Martínez

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

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU.

La composición del CEIm del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en la Reunión celebrada el día 23.06.2020.

Presidente:

Dr. Antonio López Pousa. Médico. Especialista en Oncología Médica.

Vicepresidente:

Dr. Gerard Urrútia Cuchi. Médico. Especialista en Epidemiología.

Secretaria:

Dra. Milagros Alonso Martínez. Médico. Especialista en Farmacología Clínica. Comité de Ética Asistencial. Máster en Bioética y Derecho.

Vocales:

Sra. Ester Amado Guirado. Farmacéutica de Atención Primaria.

Sra. M^a Teresa Ricart Basagaña. Diplomada en Enfermería.

Dr. Francesc Jané Carrencà. Médico. Especialista en Farmacología Clínica.

Dr. Xavier León Vintró. Médico. Especialista en Otorrinolaringología.

Dr. Indalecio Morán Chorro. Médico. Especialista en Medicina Intensiva.

Sra. Estela Moreno Martínez. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria.

Dr. Robert Belvis Nieto. Médico. Especialista en Neurología.

Sr. Miquel Àngel Viciano Rodríguez. Unidad de Atención al Usuario.

Sra. Dora Mejías García. Persona ajena a les profesiones sanitarias y a la Institución.

Sr. Francisco Javier Orteu Camp. Persona ajena a les profesiones sanitarias y a la Institución.

Sra. Núria Alberich Margalef. Asesora Jurídica.

- En el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen.
- En el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen.
- El CEIm del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau cumple con las normas de BPC.