

Monografía

Concurso de
Casos Clínicos de

Miastenia Gravis



© 2026 Sociedad Española de Neurología

© 2026 Ediciones SEN

ISBN: 979-13-992195-0-0



Fuerteventura, 4, oficina 4
28703 - San Sebastián de los Reyes (Madrid)
e-mail: edicionessen@sen.org.es
<http://www.edicionessen.es>

Ediciones SEN es la editorial de la Sociedad Española de Neurología. Se funda en el año 2012 con la intención de ofrecer obras de calidad escritas por autores de prestigio mediante la publicación médica, científica y técnica en el campo de las neurociencias. El compromiso que tenemos con nuestros lectores es publicar las obras más actualizadas con alto contenido y soporte científico en todos y cada uno de los avances de la especialidad de Neurología. Bajo Ediciones SEN, la Sociedad Española de Neurología ha editado varios volúmenes.

El titular del copyright se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación.

La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal). Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright.

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso, los miembros del comité de redacción o la editorial de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

PRÓLOGO

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune crónica, causada por anticuerpos específicos dirigidos contra proteínas localizadas en la porción postsináptica de la unión neuromuscular, como el receptor de acetilcolina, la tirosina-quinasa específica del músculo (MuSK) o, menos frecuentemente, la proteína 4, relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4). Clínicamente se caracteriza por una debilidad muscular fatigable y fluctuante que puede afectar a varios grupos musculares.

En los últimos dos años han surgido nuevos tratamientos eficaces para la miastenia, con un mecanismo de acción más específico, un inicio de acción rápido y un buen perfil de tolerancia y seguridad, como los inhibidores del complemento (ravulizumab y zilucoplan) y los bloqueadores del FcRn (receptor neonatal para el Fc), como el efgartigimod y el rozanolixizumab.

Por iniciativa del Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares de la Sociedad Española de Neurología, se ha llevado a cabo el I concurso de casos clínicos de miastenia gravis para residentes de Neurología, con el fin de poder exponer la experiencia en la utilización de estos nuevos fármacos en pacientes con miastenia que no responden a las terapias convencionales.

Estamos muy satisfechos con el resultado de esta primera convocatoria, donde hemos recibido 43 casos clínicos, de gran calidad científica. Lamentablemente, solo los 20 casos con mejor puntuación han sido seleccionados para esta monografía.

Los casos presentados reflejan muy bien la complejidad del manejo de los pacientes con miastenia e incluyen a los tratados con al menos uno de los cuatro nuevos fármacos disponibles.

Estamos convencidos de que, además de fomentar el aprendizaje del razonamiento clínico y de valorar las diversas posibilidades terapéuticas disponibles para elegir la mejor opción en función del tipo de miastenia que presenta el paciente y de su situación clínica, esta monografía será de utilidad no solo para los residentes, sino también para todo neurólogo responsable del cuidado de estos pacientes.

Por último, agradecer a todos los residentes que han remitido un caso clínico, a todos los compañeros del comité científico, que han hecho una excelente labor en la valoración de los casos, y a los laboratorios Alexion, Argenx y UCB por su patrocinio.

Dr. Julio Pardo Fernández

Hospital clínico de Santiago

Comité científico

Dra. Ana Lara Pelayo Negro

Dra. Elena Cortés Vicente

Dra. Teresa Sevilla Mantecón

Dr. Gerardo Gutiérrez Gutiérrez

Coordinador del proyecto

Dr. Julio Pardo Fernández

CASOS CLÍNICOS

| | |
|---|----|
| CASO CLÍNICO 01 | 5 |
| Efgartigimod en miastenia gravis generalizada antiAChR+ refractaria: caso clínico y evolución favorable tras terapia con inhibidor del FcRn | |
| Juan Francisco García Granado; María Dolores Mendoza Grimón | |
| CASO CLÍNICO 02 | 9 |
| Respuesta clínica a ravulizumab en miastenia gravis (mg) con timoma metastásico | |
| Belén Nieto Verdugo; Alejandra Carvajal Hernández | |
| CASO CLÍNICO 03 | 13 |
| FINALISTA Miastenia gravis farmacorresistente, otras dianas terapéuticas | |
| María Puche-Ribera; Moisés Morales | |
| CASO CLÍNICO 04 | 17 |
| FINALISTA Miastenia gravis refractaria con evolución fatal: impacto del retraso en terapias de nueva generación | |
| Beatriz de la Puente Garrido | |
| CASO CLÍNICO 05 | 24 |
| Desafío diagnóstico en miastenia gravis con presentación atípica distal: a propósito de un caso clínico e impacto de las nuevas terapias farmacológicas | |
| Sandra Fernández Fraile | |
| CASO CLÍNICO 06 | 28 |
| Desafíos terapéuticos en la poliautoinmunidad: miastenia gravis refractaria en una paciente con neuromielitis óptica y lupus eritematoso sistémico tratada con ravulizumab | |
| Lidia Sánchez Morales; Beatriz Ocaña Mora; Laura Esther Torres López; Inmaculada Díaz-Maroto Cicuéndez | |
| CASO CLÍNICO 07 | 33 |
| Más allá de la refractariedad: efgartigimod como punto de inflexión en un caso de miastenia severa | |
| Mariano Rico Saiz; Samuel Navarrete Espí; Laura Beaus Huerta; Francisco Gascón Giménez | |
| CASO CLÍNICO 08 | 37 |
| Límites del bloqueo del FcRn en miastenia gravis. Lecciones de un curso clínico inesperado. | |
| Luis Fernández Espigares; Ignacio Lopera Rodríguez; Macarena Cabrera Serrano | |
| CASO CLÍNICO 09 | 42 |
| Parálisis facial bilateral. ¿Una miastenia? | |
| Beatriz Albendea Obispo; Fabiola Comesaña Fernández; Vega Stride González; María Paz Guerrero Molina | |
| CASO CLÍNICO 10 | 47 |
| Efgartigimod como alternativa terapéutica en la miastenia gravis generalizada en contexto del síndrome Triple M. | |
| Gonzalo Torres Sánchez; Macarena González Campos; Hayar El Mouhajir Mohamed; Isidro Pérez Vizuete | |

| | |
|---|-----------|
| CASO CLÍNICO 11 | 51 |
| Evolución prolongada de miastenia gravis AChR-positiva refractaria y respuesta clínica a efgartigimod subcutáneo: a propósito de un caso María Gallego Prieto | |
| CASO CLÍNICO 12 | 54 |
| Reacción cutánea tardía a efgartigimod subcutáneo en miastenia gravis generalizada antiAChR+ Inés Benítez del Castillo del Río; Ana Molina García; Ana Pinel González | |
| CASO CLÍNICO 13 | 58 |
| Zilucoplan en miastenia gravis refractaria: caso de una crisis miasténica de debut asociada a timoma invasivo y Parsonage-Turner bilateral María Marín Rubio | |
| CASO CLÍNICO 14 | 63 |
| Confianza e innovación. La importancia de la relación médico-paciente y la experiencia del rozanolixizumab en miastenia gravis MuSK+ Andrea Guerra Huelves; Daniel López de Mota Sánchez | |
| CASO CLÍNICO 15 | 67 |
| CASO GANADOR Miastenia gravis generalizada refractaria: nunca es tarde para mejorar Rubén Loza Palacios; Miguel Herguijuela Paredes; Patricia Martínez de la Fuente; Ana Lara Pelayo Negro | |
| CASO CLÍNICO 16 | 71 |
| De exacerbaciones recurrentes a un buen control de la enfermedad: un caso real de miastenia gravis generalizada tratada con ravulizumab Sabela Méndez García; Velina Nedkova Hristova | |
| CASO CLÍNICO 17 | 75 |
| Al borde de lo intratable: una miastenia gravis que solo respondió al complemento Salvador Bueso Díaz | |
| CASO CLÍNICO 18 | 79 |
| FINALISTA Respuesta sostenida a efgartigimod en una miastenia gravis seronegativa refractaria Paula López-Grueiro Valcarce | |
| CASO CLÍNICO 19 | 83 |
| Miastenia gravis generalizada refractaria AChR positiva: experiencia en vida real de la respuesta terapéutica a efgartigimod y zilucoplán Teresa Jordà-Baleri; Ane Murillo-Olaizola; Luis Casado Cuadrado; María Salvadó | |
| CASO CLÍNICO 20 | 90 |
| Pseudomiopatía respiratoria refractaria y rescate con rozanolixizumab en miastenia gravis antiMuSK: más allá de la depleción de células B Macarena González Campos; Gonzalo Torres Sánchez; Mohamed Hayar El Mouhajir; Isidro Pérez Vizueté | |

CASO CLÍNICO 01

EFGARTIGIMOD EN MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA ANTIACHR+ REFRACTARIA: CASO CLÍNICO Y EVOLUCIÓN FAVORABLE TRAS TERAPIA CON INHIBIDOR DEL FCRN

Juan Francisco García Granado**María Dolores Mendoza Grimón***Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín*

Objetivo del aprendizaje

Describir la evolución clínica de un paciente con miastenia gravis generalizada (MGg) con anticuerpos antirreceptor de acetilcolina positivos (AChR+) refractaria asociada a timoma, con múltiples crisis y requerimiento de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), que presentó mejoría significativa y reducción de crisis tras la introducción de efgartigimod, un inhibidor del receptor neonatal de la fracción Fc (FcRn).

Resumen

Paciente varón de 41 años con MGg y timoma tipo AB, con curso clínico complicado, múltiples ingresos en la Unidad de Medicina Intensiva (UMI) y dependencia de IGIV. Tras fracaso parcial de terapias convencionales, se inició tratamiento con efgartigimod (Vyvgart®) en 2024, observándose buena tolerabilidad y reducción progresiva de títulos de anticuerpos antiAChR, mejoría funcional (MG-ADL 6 a 1) y desaparición de nuevas crisis miasténicas hasta la actualidad.

Introducción

La MGg es una enfermedad autoinmune mediada por AChR o proteínas relacionadas, que ocasiona debilidad fluctuante de la musculatura voluntaria¹. Aunque las terapias inmunosupresoras clásicas y los tratamientos de rescate son eficaces en muchos casos, una proporción de pacien-

tes presenta enfermedad refractaria con crisis repetidas y deterioro funcional severo². Los inhibidores del FcRn, como efgartigimod, bloquean el reciclaje de las inmunoglobulinas G (IgG), acelerando su degradación y reduciendo los niveles séricos de IgG totales y patogénicas, incluidas las dirigidas frente al AChR³. Este mecanismo produce una disminución rápida y reversible de los autoanticuerpos, constituyendo un tratamiento innovador y seguro para la MG refractaria⁴.

Descripción del caso clínico

Anamnesis

Varón de 41 años, sin antecedentes médicos, que en abril de 2021 acudió a urgencias por un cuadro de dos semanas de evolución caracterizado por debilidad muscular generalizada, ptosis palpebral bilateral, caída cefálica, disnea progresiva y dificultad para la masticación. Presentó insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda, motivo por el que se inició VMNI-BIPAP con respuesta subóptima y persistencia del trabajo respiratorio. Ante la falta de mejoría clínica y el riesgo de fracaso ventilatorio, se procede a intubación orotraqueal e ingreso en UMI.

Exploración física

Taquipnea con uso de musculatura accesoria. Ptosis palpebral bilateral con fatigabilidad tras mantener la mirada superior durante 30 segundos, diplopía horizontal al sostener la mirada lateral, disartria flácida e hipofonía progresivas con voz nasal, debilidad facial bilateral con sonrisa asimétrica. Debilidad de musculatura cervical flexo-extensora con balance motor según escala MRC de 2/5 con *head drop* cefálico. Debilidad de cinturas 3/5 y de extremidades distales 4/5. Reflejos ++/++++ simétricos. Las maniobras repetitivas mostraron ptosis bilateral progresiva y del tono cefálico tras 20-30 segundos de contracción mantenida, así como respiración entrecortada con pausas constantes con el contaje hasta 50. Estos hallazgos fueron compatibles con una crisis miasténica (MGg MGFA clase V).

Pruebas complementarias

La analítica de autoinmunidad reflejó AChR positivos 119,09 UI/ml (9,5-1,0 UI/ml). El estudio de estimulación repetitiva mostró respuesta limitada debido a la presencia de una polineuropatía del paciente crítico en el estudio electroneurofisiológico. La tomografía computarizada torácica mostró una masa tímica compatible con timoma tipo AB, estadio IIa de Masaoka, confirmado por estudio histológico.

Diagnóstico

- **Inicial:** miastenia gravis generalizada antiAChR positiva asociada a timoma tipo AB (estadio IIa de Masaoka) refractaria. MGFA clase V. MG-ADL 6.
- **Evolutivo post-efgartigimod:** miastenia gravis generalizada antiAChR positiva asociada a timoma tipo AB. MGFA IIIB. MG-ADL 1.

Tratamientos y evolución

- **Período abril-diciembre 2021:** primer ingreso prolongado en UMI (8 meses), con múltiples complicaciones, entre las que destacan crisis miasténicas de repetición con *weaning* difícil y prolongado, infección respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y polineuropatía sensitivo-motora del paciente crítico. Se administraron piridostigmina, cinco ciclos de

IgIV y prednisona 1 mg/kg/día, con mejoría parcial. Alta con azatioprina, prednisona 70 mg/día y piridostigmina 60 mg cada 4 horas.

- Período enero-diciembre 2022: reingreso por neumonía en paciente inmunodeprimido. Tras estabilidad parcial, presentó nuevo deterioro tras infección urinaria tratada con macrólidos, requiriendo IgIV. Nuevo empeoramiento clínico en diciembre, con intolerancia al descenso de corticoides.
- Período febrero-diciembre 2023: timectomía con confirmación de timoma tipo AB (estadio IIa). Presentó crisis bulbares y respiratorias recurrentes, tratadas con tres ciclos de IgIV y rituximab (uso fuera de indicación⁵⁻⁷) con respuesta parcial. En diciembre del 2023 desarrolló recidiva del timoma y mediastinitis postquirúrgica.
- Período febrero-mayo 2024: múltiples ingresos por infecciones nosocomiales y pielonefritis por *Klebsiella multiresistente*. Requirió IgIV mensuales hasta el inicio de efgartigimod en mayo de 2024 (MG-ADL basal: 6).
- Período junio-noviembre 2024: segundo ciclo de efgartigimod tras 8 semanas. Reducción de niveles de anticuerpos antiAChR (de >150 UI/ml a 69,28 UI/ml en junio). En octubre de 2024 transición a efgartigimod subcutáneo (SC). Episodio leve de pielonefritis. Se añadió un ciclo de IgIV puntual.
- Período enero-octubre 2025: continuó efgartigimod SC con intervalos de 12 semanas entre ciclos. Evolución favorable: MG-ADL 1 en marzo y octubre del 2025, con posibilidad de descenso progresivo de prednisona. Niveles de anticuerpos antiAChR descendieron a 39,83 UI/ml en diciembre del 2024. No se registraron nuevos ingresos hospitalarios ni crisis miasténicas desde el inicio del tratamiento con efgartigimod.
- El fármaco fue bien tolerado, sin eventos adversos relevantes.

Discusión

El presente caso muestra el beneficio de efgartigimod en una MGg refractaria y de evolución grave, reflejando la traslación clínica de las nuevas terapias dirigidas, en coherencia con las guías internacionales de manejo y la evidencia procedente de los ensayos clínicos recientes. Tras respuesta parcial a terapias inmunosupresoras convencionales e IgIV, la introducción de efgartigimod permitió control clínico sostenido, con reducción de las crisis miasténicas, de los ciclos de IgIV (de 16 a 3 por año) y sin nuevos ingresos en UMI (**Figura 1**). Estos resultados son coherentes con los ensayos ADAPT y ADAPT-SC^{3,4} que demostraron una disminución significativa de los títulos de anticuerpos antiAChR y mejoría funcional (MG-ADL). La formulación SC facilita la adherencia y continuidad terapéutica en fases estables, como se representa en este caso.

Puntos clave del caso clínico

1. Efgartigimod permitió un control clínico sostenido, reducción de crisis y descenso de corticoides en paciente con MGg refractaria, demostrando el valor clínico de las terapias dirigidas en MGg refractaria dentro del marco del SNS.
2. Descenso progresivo significativo de títulos de anticuerpos antiAChR correlacionado con la mejoría funcional.
3. Tolerancia excelente y ausencia de nuevos ingresos tras 18 meses con efgartigimod.

Referencias bibliográficas

1. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):30.
2. Mantegazza R, Cavalcante P. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Curr Opin Rheumatol. 2019;31(6):623-33.
3. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et al. efgartigimod in generalised myasthenia gravis (ADAPT): a phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021;20(7):526-36.
4. Howard JF Jr, Vu T, Li G, et al. Subcutaneous efgartigimod in generalized myasthenia gravis (ADAPT-SC). Neurotherapeutics. 2024;21(5):e00378.
5. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. Neurology. 2021;96(3):114-22.
6. Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, Dutkiewicz M, Kostera-Pruszczyk A. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol. 2023;30(7):1955-75.

Figuras e imágenes

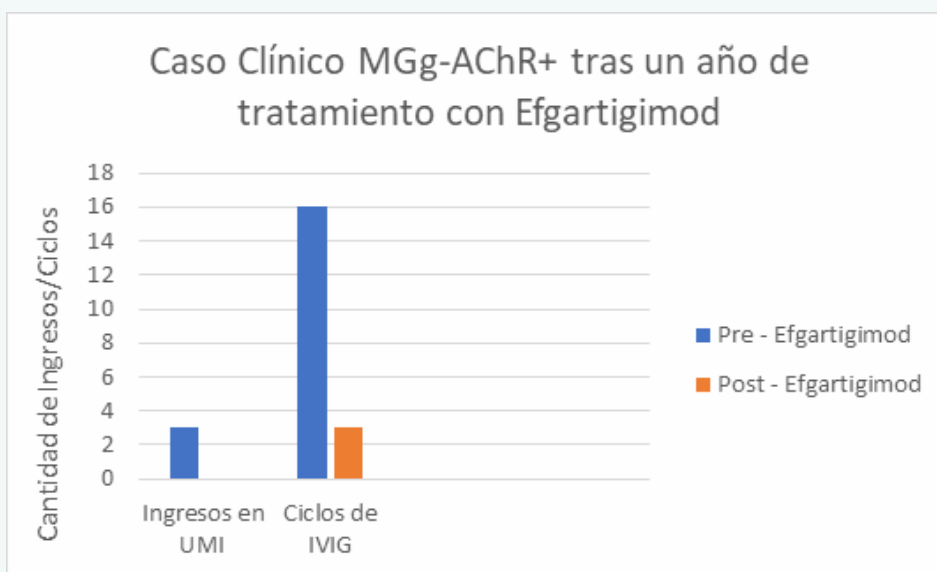


Figura 1. Evolución clínica de paciente con MGg-AChR+ tras 18 meses de tratamiento con efgartigimod. Reducción completa de los ingresos en UMI y disminución significativa en el número de ciclos de IgIV respecto al periodo previo al inicio del tratamiento. Gráfico elaborado a partir de los datos clínicos del caso y cedido por la Dra. María Dolores Mendoza Grimón, neuróloga adjunta supervisora del caso.

CASO CLÍNICO 02

RESPUESTA CLÍNICA A RAVULIZUMAB EN MIASTENIA GRAVIS (MG) CON TIMOMA METASTÁSICO

Belén Nieto Verdugo**Alejandra Carvajal Hernández***Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*

Objetivo del aprendizaje

Mostrar la evolución de un paciente con MG asociada a timoma metastásico, refractaria a múltiples tratamientos y respuesta excepcional a ravulizumab.

Resumen

Paciente de 37 años con timoma metastásico y MG seropositiva, que presentó múltiples crisis miasténicas con afectación bulbar y respiratoria, requiriendo varios ingresos y tratamientos inmunomoduladores. Recibió corticoides e inmunoglobulinas (IgIV), seguidos de plasmaféresis sin respuesta, e inició rituximab, tras lo cual desarrolló insuficiencia respiratoria aguda (IRA) que precisó intubación orotraqueal (IOT) y traqueostomía. Un mes después, en el contexto de infección por gripe B, sufrió nueva crisis con reingreso en UCI e IOT. Ante el mal control clínico, se administró ravulizumab, con excelente tolerancia y mejoría rápida y sostenida, sin nuevos ingresos ni síntomas, marcando un cambio significativo en la evolución de la enfermedad.

Introducción

Varón de 37 años con MG refractaria asociada a timoma metastásico, con múltiples crisis miasténicas pese a tratamiento inmunomodulador, que mostró respuesta clínica excelente tras inicio de ravulizumab.

Descripción del caso clínico

Anamnesis

Varón de 37 años con timoma metastásico irresecable, estable en el último PET corporal y MG seropositiva (anticuerpos antiAChR). En septiembre de 2024 presenta su primer ingreso en Neu-

rología por disfunción bulbar grave y progresiva, con imposibilidad para manejar secreciones y deglutir, evolucionando a crisis miasténica con IRA. Recibe soporte respiratorio, IgIV, corticoides y neostigmina, con excelente respuesta, solicitando alta voluntaria. En octubre reingresa por debilidad generalizada y afectación bulbar coincidiendo con la reducción de prednisona (50 mg a 30 mg). Se repite tratamiento con IgIV y se incrementa la dosis de corticoides, precisando colocación de sonda nasogástrica; el paciente mejora nuevamente y solicita el alta. En diciembre, tercer ingreso por disartria ininteligible, disfagia severa y pérdida de 15 kg en menos de un mes, de nuevo tras descenso de corticoides. Durante el ingreso, empeoramiento respiratorio brusco que requiere traslado a UCI y oxigenoterapia de alto flujo. Se realizan seis sesiones de plasmaféresis con mejoría progresiva y se planifica tratamiento ambulatorio con rituximab, administrándose la primera dosis el 26 de diciembre.

Ese mismo día, cuarto ingreso por IRA hipercápnica que precisa IOT y traqueostomía. Recibe la segunda dosis de rituximab el 9 de enero, pudiendo proceder al alta el día 21, con prednisona 50 mg y piridostigmina. El 29 de enero de 2025, quinto ingreso directamente en UCI por coma hipercápnico secundario a IRA global en el contexto de infección por virus de la gripe B. Ante la gravedad y refractariedad a tratamientos previos, se inicia ravulizumab con profilaxis antibiótica y vacunación antimeningocócica pendiente. Tras la primera dosis el 9 de febrero, presenta una mejoría clínica espectacular, con recuperación funcional completa y alta hospitalaria, permaneciendo asintomático y estable con prednisona 60 mg y amoxicilina profiláctica, sin nuevos ingresos ni necesidad de tratamientos hospitalarios, representando un cambio significativo en el curso de su enfermedad.

Exploración física

- Primera exploración (09/24): 150/89 mmHg. 80 lpm. SatO2 93 % con gn a 4 lpm. Voz nasalizada. Disartria bulbar. Disfagia severa con sialorrea abundante. Abundantes secreciones orofaríngeas. Debilidad de musculatura escapular basal 4/5 y musculatura flexoextensora cervical (4/5) con fatigabilidad franca (no es capaz de realizar más de 6 elevaciones de brazos). No podemos explorar debilidad en cintura pélvica. Resto normal.
- Última exploración (10/25): mestinon hace 5 h: no presenta ptosis basal, ni con la supravert-

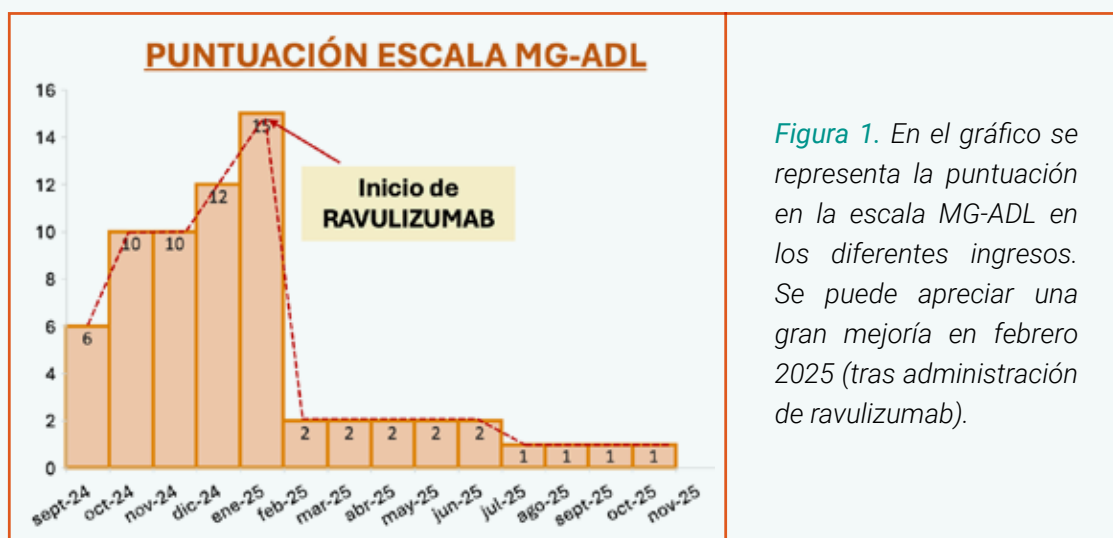


Figura 1. En el gráfico se representa la puntuación en la escala MG-ADL en los diferentes ingresos. Se puede apreciar una gran mejoría en febrero 2025 (tras administración de ravulizumab).

sión mantenida. MOEC con limitación de ambos VI ya basal, que no fatigan y sin diplopía. No disartria y tras contaje hasta 100 no se modifica ni detectó disfonía. Traga un vaso de agua sin desaturación ni tos. Tolera decúbito, sat 99 %. BM 5/5 basal de cintura escapular y pélvica, con fatigabilidad tras 20 palmadas (ESD 4+ y ESI 4+). Se taquipneiza, sin desaturar al realizar 20 sentadillas, pero no pierde fuerza en la flexión de cadera. Resto de la exploración con fuerza normal sin fatigabilidad.

Pruebas complementarias

- Analítica (09/24): anticuerpos AChR 37 positivo, ANA, ENA positivo, ANCA, AMP negativos, antineuronal CV2 positivo débil que no se confirma con IFI. AntiMuSK negativo. Analíticas seriadas posteriores sin hallazgos relevantes a excepción de CD19 a 1 (secundario a rituximab).
- PET-TC (25/01/25): engrosamientos pleurales metastásicos en hemitórax izquierdo, actividad metabólica peribronquial inespecífica y un proceso reactivo/inflamatorio en estómago. Respecto a estudio PET-TC previo, las lesiones en la pleura no presentan cambios metabólicos significativos. Estabilización metabólica de la enfermedad.

Diagnóstico

MG generalizada seropositiva estadio IVb. Refractaria a tratamientos habituales y con gran mejoría con ravulizumab pero dificultad para desescalar corticoterapia, actualmente en remisión prácticamente completa.

Tratamiento

Actualmente con prednisona 10 mg/24h, piridostigmina 6 mg/8h. Ravulizumab 6 dosis administradas: 1ª en UCI (09/02), resto ambulatorias: 2ª (24/02), 3ª (21/04), 4ª (16/06), 5ª (10/10) y 6ª (01/12). En el gráfico se representa la puntuación en la escala MG-ADL en los diferentes ingresos. Se puede apreciar una gran mejoría en febrero de 2025 (tras administración de ravulizumab). Además, previamente ha recibido inmunoglobulinas, plasmaféresis y 2 dosis de rituximab. Vacunación meningocócica completa (19/02 y 22/04).

Evolución

Tras ravulizumab se ha podido reducir la dosis de corticoides con buena tolerancia, encontrándose actualmente con prednisona 10 mg/24h y piridostigmina 60 mg/8h. Se ha mantenido asintomático o con síntomas leves (disnea de esfuerzo) desde inicio de ravulizumab con una puntuación de 1 en la escala MG-ADL en la última visita. No ha tenido nuevas crisis ni ha requerido más ingresos por el momento.

Discusión

Ravulizumab, un inhibidor del complemento C5, está aprobado para el tratamiento crónico de la MG generalizada seropositiva para anticuerpos antiAChR, pero no para el manejo de crisis miasmáticas agudas. Los principales ensayos clínicos, como el CHAMPION-MG, han demostrado su eficacia en la reducción de síntomas y mejoría funcional en pacientes con MG, aunque excluye-

ron a aquellos en crisis miasténica, con timoma activo, o que hubieran recibido inmunoglobulinas y/o plasmaféresis en los últimos 30 días o rituximab en los 6 meses previos¹⁻³. Nuestro paciente cumplía varios criterios de exclusión; sin embargo, ante la refractariedad al tratamiento convencional y el riesgo vital que implicaba su situación clínica, se decidió administrar ravulizumab fuera de indicación técnica. La respuesta fue rápida, marcada y sostenida, incluso en el contexto de una crisis miasténica grave precipitada por infección viral, y tras el fracaso de múltiples terapias previas (inmunoglobulinas, plasmaféresis y rituximab). Este caso aporta evidencia clínica de interés al documentar una respuesta excelente a ravulizumab en una situación de extrema gravedad, con timoma metastásico activo, y sugiere que este fármaco podría representar una alternativa terapéutica de rescate en crisis miasténicas refractarias, especialmente cuando las opciones convencionales han fallado.

Puntos clave del caso clínico

Ravulizumab puede cambiar el curso de una crisis miasténica refractaria. Nuestro caso amplía la evidencia en vida real del ravulizumab, ya que se ha usado fuera de ficha técnica, pero con un resultado excepcional.

Referencias bibliográficas.

1. West EE, Woodruff T, Fremeaux-Bacchi V, Kemper C. Complement in human disease: approved and up-and-coming therapeutics. *Lancet*. Noviembre de 2023. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01524-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01524-6).
2. Meisel A, Annane D, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, Aguzzi R, Frick G, Gault L, Howard JF. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with antiacetylcholinereceptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol*. 27 de abril de. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11699-x>.
3. Katyal N, Govindarajan R, Goyal N, Muley S, Muppidi S. Ravulizumab use for acetylcholine receptor-positive generalized myasthenia gravis in clinical practice. *Front Neurol*. 11 de junio de 2024;15. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1378080>.

CASO CLÍNICO 03

MIASTENIA GRAVIS FARMACORRESISTENTE, OTRAS DIANAS TERAPÉUTICAS

María Puche-Ribera

Moisés Morales

*Unidad de Trastornos Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge,
L'Hospitalet de Llobregat*

Objetivo de aprendizaje

El objetivo de este trabajo es conocer las nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de la miastenia gravis (MG), y ejemplificar su uso.

Resumen

Los nuevos tratamientos dirigidos en miastenia gravis ayudan a un correcto control de la enfermedad en pacientes resistentes a inmunosupresores clásicos, a una disminución de las exacerbaciones con su comorbilidad añadida y a una mejoría de la calidad de vida.

Introducción

La MG es una enfermedad autoinmune de la unión neuromuscular mediada por anticuerpos IgG, principalmente antirreceptor de acetilcolina (antiAChR) (80 %) y los antiqinasa musculoespecíficos (antiMuSK)¹. Aunque los tratamientos clásicos con corticoides e inmunosupresores controlan la enfermedad en >66 % de los casos¹, hasta un 10-20 % de los pacientes presenta una MG refractaria a los tratamientos, con síntomas incapacitantes, continuas exacerbaciones y/o ingresos. Los nuevos tratamientos con terapias dirigidas abren una ventana para un mejor control, y seguro, de la enfermedad.

Descripción del caso clínico

Anamnesis y exploración física

Mujer de 51 años, sin factores de riesgo cardiovascular, exfumadora. En seguimiento por Neu-

rología de zona por enfermedad de placa motora de inicio en 2013 (40 años) con debilidad de cinturas, diplopía y ptosis derecha (clasificación Myasthenia Gravis Foundation of America –MGFA– IIIa). Exploración física con fatigabilidad de cuello y cinturas. Anticuerpos antiMuSK y antiAChR negativos. Electromiograma (EMG) con decremento patológico en la estimulación repetitiva a 3 Hz en musculatura proximal (trapecio, nasalis) y distal (abductor del meñique). En tratamiento con piridostigmina 60 mg cada 6 horas.

En 2014 ingresa en nuestro centro por empeoramiento clínico, refiriendo diplopía, ptosis bilateral, debilidad de cinturas que dificulta actividades como peinarse o levantarse de una silla, y disnea. Como desencadenante, presenta cuadro gripal. A la valoración por Neurología, se objetiva diplopía binocular en las miradas laterales a los pocos segundos de mantener la mirada, ptosis bilateral espontánea asimétrica (mayor derecha) que empeora al fatigar, voz nasal, debilidad 4/5 de flexoextensores del cuello y cintura escapular y pelviana, empeorando el balance con movimientos repetidos, sin déficit sensitivo ni otros hallazgos destacables.

Pruebas complementarias

Se realiza una analítica con anticuerpos antiVGCC y antiMuSK negativos, antiAChR positivos (17,66 nmol/l). TC tórax con ocupación mediastínica anterior por probable hiperplasia tímica. EMG con estimulación repetitiva a 3 Hz confirmó caída patológica de amplitud del CMAP y electromiografía de fibra única (SFEMG) en orbicular oculis mostró un aumento patológico del *jitter* en la mayoría de las fibras estudiadas.

Diagnóstico y tratamiento

Se orienta como exacerbación de MG, MGFA IIIb, iniciando tratamiento con inmunoglobulinas (IgIV) e inmunosupresión con prednisona a 1 mg/kg, además de piridostigmina. Tras el alta se realizó timentomía con estudio anatomopatológico compatible con hiperplasia folicular linfoide tímica.

Evolución

A pesar de la respuesta inicial, presenta una evolución tórpida en los siguientes años. Entre 2013 y 2020 tiene de media 2,5 ingresos hospitalarios por año por exacerbaciones (generalmente MGFA IIIb), precisando tratamientos de rescate con IgIV y recambios plasmáticos de forma recurrente. Durante estos años se realizan además múltiples ajustes en la inmunosupresión de base: cambios en la dosis de prednisona y asociación de diversos inmunosupresores clásicos de forma secuencial (azatioprina, tacrolimus y micofenolato mofetilo (**Figura 1**)). En 2015 fue incluida en un ensayo clínico con eculizumab, con respuesta clínica favorable, pero discontinuando a las pocas semanas por bacteriemia con endocarditis. A pesar de todo, no se consigue alcanzar el control y estabilidad clínica deseados.

Finalmente, de 01/20 a 09/23 participa en ensayos clínicos (pivotal y extensiones) con rozanolixizumab, en ciclos de 6 infusiones subcutáneas semanales a dosis ajustadas por peso (560 mg)², asociado a tratamiento estándar. Presenta mejoría clínica y estabilización, con exacerbaciones leves controladas ajustando la frecuencia de ciclos, sin precisar ingresos, rescates con IgIV ni recambios plasmáticos. Los ciclos se administran cada 5 semanas. Tras la aprobación, dada la

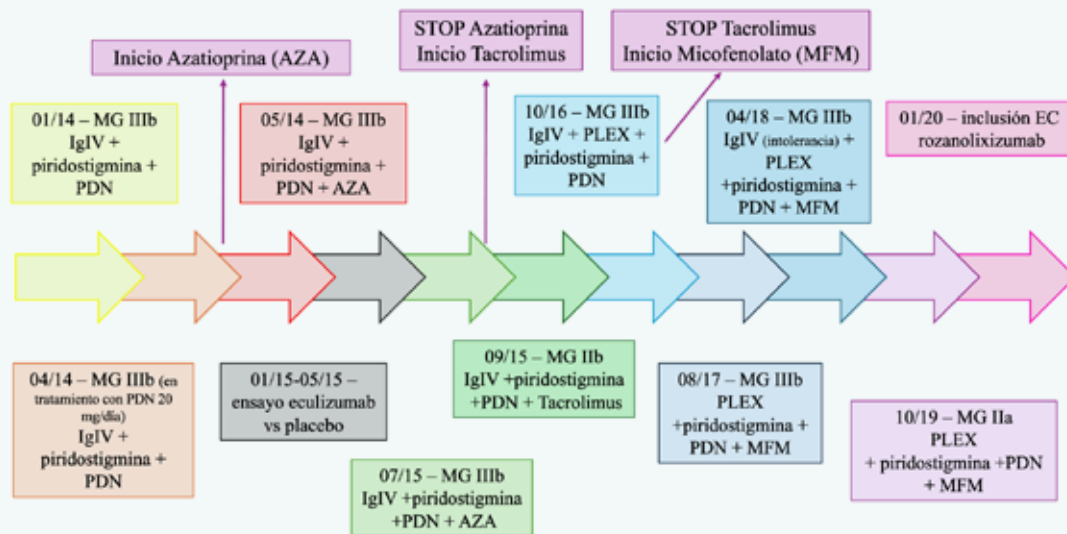


Figura 1. Evolución de la enfermedad y abordajes terapéuticos. IgIV: inmunoglobulinas endovenosas; PDN: prednisona; PLEX: plasmaféresis; AZA: azatioprina; MFM: micofenolato de mofetilo; EC: ensayo clínico.

buena respuesta y que cumple criterios de financiación, se autoriza prescripción. Se mantienen la dosis y posología, con descansos que se amplían a 6 semanas.

Al iniciar el tratamiento y durante algunos meses/ciclos presentó eventos adversos leves, como cefalea, molestias gástricas y diarreas tras las infusiones, que se redujeron en frecuencia e intensidad con el tiempo. Desde 2022 no ha vuelto a presentarlos.

Desde julio de 2024, tras >4 años recibiendo rozanolixumab, con la misma pauta de tratamiento estándar desde 2016, experimenta mejoría progresiva alcanzado estado de mínimas manifestaciones clínicas, permitiendo la retirada progresiva de corticoides hasta su suspensión a finales de 2024, y actualmente el descenso lento de la dosis de MFM.

Discusión

Es ampliamente conocido que la miastenia gravis es una patología autoinmune de la placa neuromuscular, mediada por autoanticuerpos, antiAChR y antiMuSK, principalmente.

Los anticuerpos antiAChR, que son IgG1 e IgG3, bloquean el AChR, aumentan su endocitosis y activan el complemento creando un complejo de ataque a la membrana (CAM) produciendo su degradación. Los antiMuSK, son anticuerpos monovalentes IgG4, que se unen a la proteína MuSK previniendo su fosforilación y alterando la vía de señalización, pero sin activar el complemento^{3,4}. En la vía clásica del complemento, se activa el complejo C1, produciendo a través de C2 y C4, la activación de la convertasa C3. Esta a su vez produce la activación de C5 en C5b, que a través de C6, C7, C8 y C9 produce una activación del CAM. Los inhibidores del complemento (ecuzumab, ravulizumab, zilucoplan), en MG antiAChR, actúan inhibiendo la cascada a nivel de C5³. Otra

nueva vía de tratamiento es a través del receptor neonatal Fc (FcRn), en la membrana endotelial. Las IgG que se endocitan unidas a FcRn se encuentran en un endosoma acidificado, que se recicla y vuelve a liberar las IgG a sangre. Si se endocitan sin ninguna unión, se degradan a través del lisosoma. Por eso, los tratamientos antiFcRn (rozanolixizumab, efgartigimod, nipocalimab) se unen de forma competitiva y con alta afinidad al FcRn, produciendo una degradación lisosomal de las IgG y por tanto un descenso rápido de las IgG y autoanticuerpos que producen la enfermedad⁴.

Los nuevos tratamientos son rápidos, altamente selectivos (actúan sobre vías fisiopatológicas) y seguros. Actualmente están aprobados como terapia complementaria a los inmunosupresores clásicos, y financiados cuando no se ha alcanzado el control de la enfermedad a pesar del uso de corticoides y dos inmunosupresores clásicos. En el caso descrito, tras no conseguirse un adecuado control, presentando una elevada morbilidad y tasa de exacerbaciones e ingresos, se decidió iniciar tratamiento con rozanolixizumab junto con el tratamiento estándar, presentando una muy buena respuesta clínica, que se ha mantenido e incluso potenciado a lo largo de los años, mejorando significativamente la calidad de vida de la paciente y permitiendo la reducción de dosis de inmunosupresores clásicos.

Puntos claves del caso clínico

El caso clínico explicado ejemplifica cómo los pacientes refractarios a inmunosupresores clásicos a dosis adecuadas se pueden beneficiar de nuevas terapias dirigidas, consiguiendo un correcto control de la enfermedad y por tanto mejoría de la calidad de vida.

Referencias bibliográficas

1. Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010;43(5-6):428-35.
2. Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):383-94.
3. Martínez Salazar A, Mokhtari S, Peguero E, Jaffer M. The role of complement in the pathogenesis and treatment of myasthenia gravis. *Cells*. 2025;14(10):739.
4. Gable KL, Guptill JT. Antagonism of the neonatal Fc receptor as an emerging treatment for myasthenia gravis. *Front Immunol*. 2019;10:3052.

CASO CLÍNICO 04

MIASTENIA GRAVIS REFRACTARIA CON EVOLUCIÓN FATAL: IMPACTO DEL RETRASO EN TERAPIAS DE NUEVA GENERACIÓN

Beatriz de la Puente Garrido
Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda

Objetivo del aprendizaje

Este caso ilustra una miastenia gravis refractaria con deterioro rápidamente progresivo y desenlace fatal, en un paciente en el que no fue inicialmente permitido introducir terapias de nueva generación desde fases tempranas, lo que invita a reflexionar sobre si el curso clínico hubiese resultado distinto con un uso precoz de estas terapias.

Resumen

Este caso describe la evolución de un paciente con miastenia gravis de inicio bulbar y curso rápidamente progresivo, refractaria a múltiples tratamientos incluida inmunoterapia avanzada. Destaca como principal complicación una neumonía oportunista fúngica grave, secundaria al uso de corticoterapia prolongada a altas dosis y al posible papel inmunosupresor de la terapia anticomplemento.

La evolución estuvo marcada por complicaciones infecciosas y respiratorias que finalmente condujeron al fallecimiento del paciente. Este caso pone de relieve la complejidad del manejo en las formas refractarias y plantea si un acceso menos restrictivo a terapias avanzadas podría haber permitido un control más temprano y eficaz de la enfermedad, reduciendo la necesidad de corticoterapia prolongada a altas dosis.

Descripción del caso

Varón de 68 años, con antecedentes de tabaquismo previo, hipertensión arterial, ictus lacunar en 2013 y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En mayo de 2024 debuta con un cuadro progresivo de disartria y disfagia leves con irregular predominio vespertino sin sintomatología ocular asociada. La clínica fue inicialmente interpretada en su centro de referencia como posible enfermedad de motoneurona.

En octubre de 2024 acude a urgencias de nuestro centro por un marcado empeoramiento, con afectación bulbar grave que provoca insuficiencia respiratoria y disfagia grave por lo que ingresa en Neurología.

Ante la sospecha de un trastorno de la unión neuromuscular se comienza estudio inmunológico que muestra anticuerpos antiRcACh positivos a título bajo (1/10), y estimulación repetitiva que evidencia una respuesta decremental mayor del 10 %. El TC de tórax descartó timoma. Se inicia tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (0,4 g/kg/día durante 5 días) y dosis única de rituximab 1000 mg, con respuesta favorable parcial inicialmente no cuantificada. Al alta continuó tratamiento de mantenimiento con piridostigmina 600 mg/día y prednisona 60 mg/día.

En diciembre de 2024 ingresa por una segunda crisis miasténica con prominentes síntomas bulbares, ptosis palpebral bilateral y debilidad cervical. Precisa ingreso en UCI para ventilación mecánica no invasiva, así mismo, presenta síntomas compatibles con un síndrome colinérgico tóxico secundario al tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa (iACE). Recibe en ese momento cinco recambios plasmáticos con excelente evolución. Es dado de alta con prednisona 90 mg/día y piridostigmina 240 mg diarios.

Veinte días tras el último recambio plasmático, reingresa por una tercera crisis miasténica, que de nuevo precisa plasmaféresis, con excelente respuesta. En esta ocasión destaca linfopenia grave, motivo por el que se suspende la administración prevista de la segunda dosis de rituximab. Es dado de alta asintomático con prednisona 90 mg y piridostigmina 360 mg diarios.

En enero de 2025, menos de un mes tras la última plasmaféresis, reingresa por empeoramiento significativo de la sintomatología bulbar que requiere un nuevo ciclo de plasmaféresis, con muy buena respuesta. Ante la marcada dependencia a la terapia de recambio plasmático, se solicita tratamiento con efgartigimod, con indicación en la solicitud de la recomendación del documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología (SEN) para tratamiento de pacientes graves que precisan una respuesta farmacológica rápida en tratamiento con piridostigmina y corticoterapia pudiendo ser este uso antes de otros inmunosupresores¹. El tratamiento es denegado al no cumplirse los requisitos de financiación del Ministerio². Durante la hospitalización sufre un nuevo deterioro clínico, cuantificado con MG-ADL de 10 puntos, que motiva un nuevo ciclo de plasmaféresis, posteriormente presenta MGFA-PIS IVB, MG-ADL de 9 y QMG de 16.

En este contexto de dependencia de plasmaféresis se solicita, y se aprueba, tratamiento con ravulizumab alegando en esta solicitud el uso previo de terapias de cuarta línea como rituximab y la necesidad de una acción rápida avalada por consenso de expertos de la SEN¹. El paciente recibe dosis de inducción ajustada a peso durante el ingreso, dos semanas después de recibir vacunación contra microorganismos encapsulados.

Durante el ingreso presenta clínica respiratoria y fiebre, diagnosticándose de neumonía nosocomial, para la que se comienza antibioterapia empírica. Un nuevo TC de tórax revela una lesión pulmonar cavitada con áreas de necrosis (**Figura 1**). El cultivo broncoscópico es negativo para patógenos habituales. Ante la mejoría parcial con antibioterapia, se administra dosis de mantenimiento de ravulizumab. Se objetiva clara mejoría y se comienza seguimiento clínico con escalas, siendo dado de alta con MG-ADL de 5 puntos, y tratamiento de mantenimiento oral con prednisona 90 mg/día y piridostigmina 300 mg/día, con intención de una reducción rápida de corticoterapia.

En marzo de 2025 se objetiva crecimiento de *Scedosporim apiospermum* en los cultivos obtenidos en la broncoscopia, lo que motiva un ingreso programado para lobectomía, dado el carácter altamente invasivo de esta especie fúngica oportunista. En el mismo acto quirúrgico se practicó timentomía. Tras la resección se intentan descensos progresivos de corticoterapia, con fracaso repetido debido a deterioro clínico e insuficiencia respiratoria que obliga a un nuevo ingreso en UCI. Durante su prolongada estancia en UCI, y a pesar de recibir durante la misma segunda dosis de ravulizumab, el paciente desarrolla múltiples complicaciones, destacando principalmente sobreinfección bacteriana, neumotórax y fístula broncopleurales postquirúrgicas (**Figura 2**). La confluencia progresiva de estos eventos, sin periodo suficiente de recuperación entre ellos, culminó finalmente en el fallecimiento del paciente.

Discusión

Los tratamientos convencionales para la miastenia gravis generalizada incluyen medidas orientadas al control sintomático inmediato, así como glucocorticoides, inmunoterapias no esteroideas, terapias inmunomoduladoras, inmunoglobulinas y plasmaféresis. A pesar de su uso extendido, estas estrategias presentan limitaciones relevantes: pueden generar efectos adversos significativos, dificultades de tolerancia y, en torno al 10 % de los pacientes, persisten con una respuesta subóptima. En los últimos años han surgido nuevas opciones terapéuticas, algunas de ellas dirigidas específicamente a impedir la activación del complemento, abordando un mecanismo clave de la fisiopatología de la enfermedad.

En nuestro caso se empleó ravulizumab, un inhibidor terminal de C5 indicado en pacientes con miastenia gravis generalizada antiRcACh y con enfermedad refractaria a múltiples líneas de inmunosupresión¹. En nuestro caso, dada la alta dependencia de plasmaféresis por parte del paciente, se consideró que ravulizumab podía ser una opción particularmente ventajosa con respecto a otras nuevas terapias como los antiFcRn, dada su acción rápida y sobre todo sostenida. Del mismo modo, ravulizumab tanto en su ensayo pivotal como en su extensión, mostró elevada capacidad para reducir la dosis de corticoterapia de los pacientes^{3,4}.

Teniendo en consideración el elevado riesgo de complicaciones asociado al uso de corticoterapia prolongada a altas dosis⁵, se plantea la cuestión de si las nuevas terapias en miastenia gravis generalizada, incluyéndose las terapias anticomplemento, deberían indicarse de manera más precoz con el objetivo de ofrecer un control más eficaz de la enfermedad, así como reducir la exposición acumulada a corticoides y sus efectos adversos. Este caso constituye un ejemplo paradigmático de las potenciales complicaciones del uso prolongado de corticoterapia a altas

dosis y plantea la cuestión de si estas complicaciones podrían haberse evitado mediante la introducción temprana de terapias de nueva generación.

Por otro lado, este caso plantea un nuevo interrogante acerca del uso de terapias anticomplemento, y es si su uso en nuestro paciente favoreció la infección por un hongo oportunista. La especie de hongo en nuestro caso, *Scedosporium apiospermum*, representa aproximadamente el 25 % de las infecciones por hongos filamentosos distintos de *Aspergillus* en pacientes trasplantados de órgano sólido^{6,7}. Se ha demostrado que componentes de la pared fúngica interactúan con el sistema del complemento, especialmente con C3, cuya función es esencial para su correcta opsonización⁸. Por otro lado, recientes estudios demuestran que el complejo C5a-C5aR1 facilita la fagocitosis fúngica, mediante aumento de expresión en neutrófilos de receptores fagocíticos como Dectin-1 y FcγR1, así como promueve la supervivencia de los macrófagos en el tejido afectado mediante señales de supervivencia dependientes de ERK y AKT capaces de inhibir apoptosis y piroptosis. En este mismo estudio se observó que pacientes con candidemia expresaban en sangre genes del complemento, indicando por tanto una inducción de los mismos, y que bajos niveles de C5a en sangre se correlacionaban con peor supervivencia⁹.

Existen reportados casos de infección por el género *Scedosporium sp.* asociados a terapia anticomplemento (eculizumab en hemoglobinuria paroxística nocturna)¹⁰. Respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de infecciones oportunistas, el registro estadounidense de infecciones fúngicas invasivas reporta que en el caso de hongos filamentosos no-*Aspergillus*, el 40 % de los pacientes afectados presentaban antecedentes de EPOC y/o corticoterapia a alta dosis¹¹.

Es por tanto que, existiendo evidencias que señalan un potencial riesgo del incremento de infecciones fúngicas graves asociadas a la terapia anticomplemento, surge no solo la cuestión de su uso temprano como ahorrador de corticoterapia, sino también si debiéramos valorar la profilaxis antifúngica en pacientes con factores de riesgo específicos, como el tratamiento con corticoterapia a altas dosis o la patología pulmonar crónica.

En conclusión, este caso pone de relieve la complejidad del manejo de pacientes con miastenia gravis refractaria. La introducción de terapias de nueva generación ofrece una alternativa efectiva para el control de la enfermedad, capaz de reducir la necesidad de plasmaféresis y de limitar la exposición a corticoides. No obstante, este enfoque exige una vigilancia cuidadosa frente a infecciones oportunistas, especialmente en pacientes con factores de riesgo. La reflexión final subraya la importancia de considerar la indicación temprana de estas terapias.

Puntos clave del caso clínico

- Ravulizumab ofrece inhibición sostenida del complemento, control estable de la enfermedad y reducción de la dosis de corticoterapia.
- Riesgo potencial de infecciones fúngicas invasoras en pacientes tratados con inhibidores del complemento y factores de riesgo preexistentes.
- La indicación temprana de terapias avanzadas podría mejorar la eficacia y calidad de vida, así como evitar complicaciones graves derivadas de la corticoterapia prolongada.

Bibliografía

1. Cortés E et al. Protocolo de tratamiento para la Miastenia Gravis generalizada con anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (MGg AChR+) 2023.
2. Ministerio de Sanidad (España), Secretaría de Estado de Sanidad. Acuerdos de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 250 de 26 de septiembre de 2024. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024. Disponible en: [Acuerdos_CIPM_250.pdf](#)
3. Vu TH, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Meisel A, Nicolle MW, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: final results from the Phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *Eur J Neurol*. 2025 Apr;32(4):e70158. doi:10.1111/ene.70158.
4. Katyal N, Govindarajan R, Goyal N, Muley S, Muppidi S. Ravulizumab use for acetylcholine receptor-positive generalized myasthenia gravis in clinical practice. *Front Neurol*. 2024;15:1378080. doi:10.3389/fneur.2024.1378080.
5. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, Fink HA, Guyatt G, Cannon M, Caplan L, Gore S, Grossman J, Hansen KE, Lane NE, Ma NS, Magrey M, McAlindon T, Robinson AB, Saha S, Womack C, Abdulhadi B, Charles JF, Cheah JTL, Chou S, Goyal I, Haseltine K, Jackson L, Mirza R, Mole-dina I, Punni E, Rinden T, Turgunbaev M, Wysham K, Turner AS, Uhl S. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Dec;75(12):2088-2102.
6. Webb BJ, Ferraro JP, Rea S, Kaufusi S, Goodman BE, Spalding J. Epidemiology and clinical features of invasive fungal infection in a US healthcare network. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Aug;5(8):ofy187. doi:10.1093/ofid/ofy187.
7. Bouchara JP, Papon N. *Scedosporium apiospermum*. *Trends Microbiol*. 2019 Dec;27(12):1045-6.
8. Wong SSW, et al. Differential interactions of serum and bronchoalveolar lavage fluid complement proteins with conidia of airborne fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun*. 2020 Aug 19;88(9):e00212-20. doi:10.1128/IAI.00212-20.
9. Desai JV, Lionakis MS. C5-C5aR1-mediated immune responses during fungal infection: Clinical and translational implications. *Clin Transl Med*. 2023 Sep;13(9):e1424n
10. Hanmantgad M, Nog R, Seiter K. Acute myeloid leukemia and fatal *Scedosporium prolificans* sepsis after eculizumab treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report. *Stem Cell Investig*. 2017;4:100. doi:10.21037/sci.2017.08.05.
11. Webb BJ, Ferraro JP, Rea S, Kaufusi S, Goodman BE, Spalding J. Epidemiology and Clinical Features of Invasive Fungal Infection in a US Health Care Network. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Jul 31;5(8).

FIGURAS



Figura 1

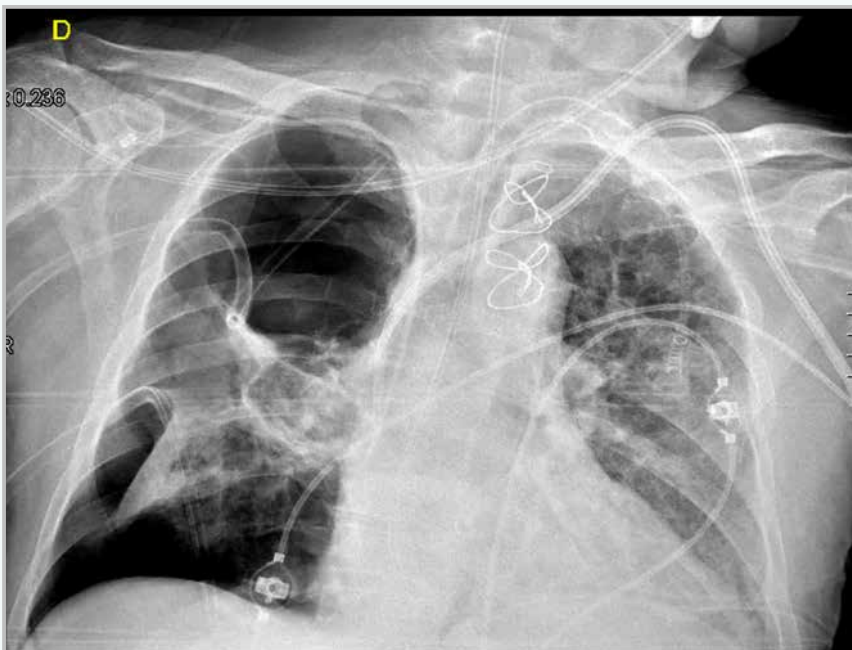


Figura 2

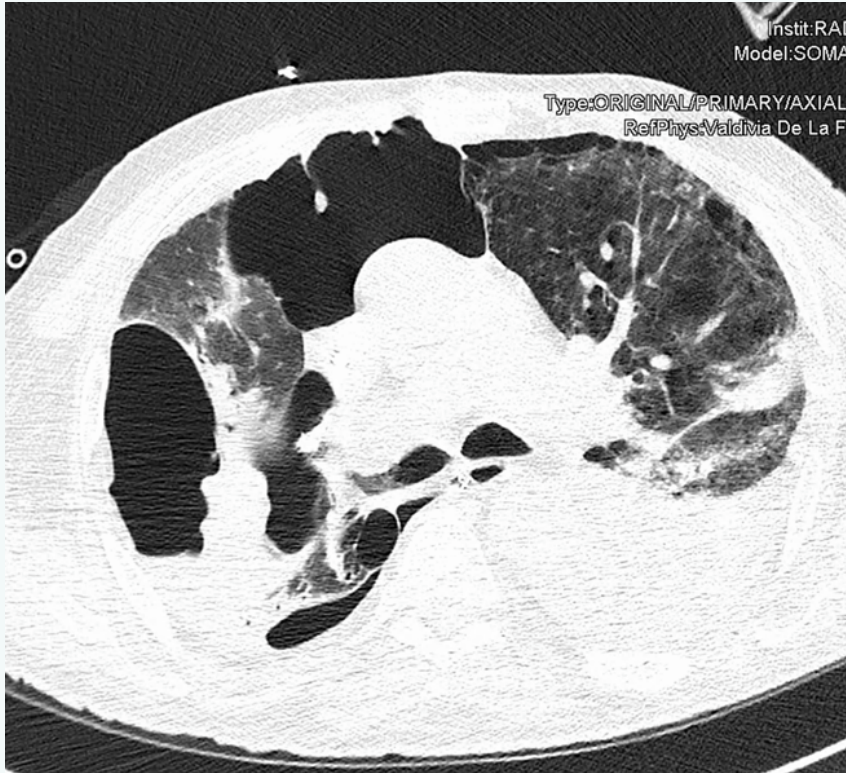


Figura 3

CASO CLÍNICO 05

DESAFÍO DIAGNÓSTICO EN MIASTENIA GRAVIS CON PRESENTACIÓN ATÍPICA DISTAL: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO E IMPACTO DE LAS NUEVAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

Sandra Fernández Fraile

Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela

Objetivo del aprendizaje

Presentamos un caso clínico de miastenia gravis con anticuerpos antiAChR positivos con un fenotipo atípico y comorbilidad autoinmune (lupus eritematoso sistémico con nefritis lúpica, LES). Debido a la refractariedad clínica, con discapacidad persistente para las actividades de la vida diaria, y la comorbilidad asociada, se propuso tratamiento con un inhibidor del complemento. Se realiza una revisión del abordaje diagnóstico en aquellas situaciones donde la presentación clínica y electrofisiología no es típica y se aborda el papel de las nuevas terapias farmacológicas en pacientes con miastenia gravis con síntomas atípicos.

Resumen

Mujer de 43 años con antecedentes de LES y nefritis lúpica clase III. Presenta desde los 27 años un cuadro de debilidad distal en ambas manos con un episodio de síntomas bulbares, con anticuerpos AChR positivos. A pesar de piridostigmina, corticoides e inmunosupresores convencionales, persiste la debilidad distal en ambas manos, con discapacidad para las actividades de la vida diaria. Ante la presencia de síntomas refractarios a tratamiento y comorbilidad de nefritis lúpica se decide valorar tratamiento con ravulizumab (inhibidor del complemento) con mejoría objetiva de la fuerza distal y mejoría en la calidad de vida, sin efectos adversos relevantes. El

caso ejemplifica la dificultad diagnóstica de las formas atípicas de miastenia gravis y el papel de las nuevas terapias farmacológicas en determinados pacientes.

Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune de la unión neuromuscular, habitualmente mediada por anticuerpos frente al receptor de acetilcolina. Clínicamente se caracteriza por un cuadro de debilidad muscular fatigable, fluctuante^{1,2}. La mayoría de los pacientes responde a anticolinesterásicos, corticoides e inmunosupresores clásicos, sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes es refractario al tratamiento convencional¹. En los últimos años se han incorporado terapias avanzadas dirigidas, entre ellas los inhibidores del complemento (eculizumab, ravulizumab) en MG generalizada antiAChR positiva^{3,4}. La coexistencia de MG y LES con nefritis añade complejidad diagnóstica y terapéutica y convierte al complemento en una diana especialmente interesante.

Descripción del caso clínico

Anamnesis

Mujer de 43 años, con antecedentes de LES con nefritis clase III y migraña con aura. A los 27 años inicia un cuadro de debilidad distal en ambas manos (debilidad para la flexoextensión de dedos y maniobras de pinza), de progresión lenta con leve fatigabilidad referida, sin debilidad proximal. Tras realizar un amplio estudio etiológico se diagnostica de miastenia gravis seropositiva AChR con presentación atípica. Un año más tarde presenta un cuadro de dificultad para la emisión del lenguaje con voz nasal y disfagia fluctuantes. Ante el cuadro clínico se decide asociar tratamiento con un ciclo de inmunoglobulinas y posteriormente se realiza una timectomía. Desde entonces, a pesar del tratamiento con piridostigmina, corticoides e inmunosupresores convencionales, persiste debilidad distal de ambas manos, con dificultad para actividades diarias como agarrar objetos, coger a su hija en brazos o desarrollar su actividad profesional como administrativa. Desde 2021 empeora la fuerza en miembros superiores pese a piridostigmina, prednisona a baja dosis y cambio de azatioprina a micofenolato mofetilo, sin mejoría relevante.

Exploración física consciente y orientada

Pupilas isocóricas y normorreactivas, movimientos oculares conservados, ptosis palpebral bilateral leve no fatigable, sin diplopía. Motilidad facial, lingual y velopalatina normal. Fuerza proximal en las cuatro extremidades conservadas. Debilidad para flexo-extensión de muñecas y dedos (3/5) y maniobras de pinza (2/5), con debilidad para abducción de dedos. Reflejos osteotendinosos presentes y simétricos, RCP flexor bilateral. Sensibilidad conservada. Marcha normal.

MG-ADL: 0.

Pruebas complementarias

Análisis de sangre: antiAChR positivos; antiDNA positivos, ANA 1/640, ENA negativos. Estudio neurofisiológico: estimulación repetitiva sin decremento patológico, ENMG sin datos de miopatía.

Diagnóstico

Miastenia gravis generalizada antiAChR positiva, con síntomas de presentación atípica (MGFA IIIA) en paciente con LES y nefritis clase III.

Tratamiento

Tratamiento previo: piridostigmina (un comprimido cada 8 horas), prednisona en pauta descendente progresivamente, azatioprina y posteriormente micofenolato mofetilo, sin respuesta significativa en la debilidad distal. Ante la persistencia de debilidad limitante y la comorbilidad autoinmune sistémica se considera MG refractaria, a pesar de presentar una MG-ADL de 0 se valora tratamiento con un inhibidor del complemento de administración intravenosa (dosis de carga y mantenimiento cada 8 semanas) tras completar pauta de vacunación para todos los serotipos de meningococo y *Haemophilus*.

Evolución

Tras confirmar adecuada pauta de vacunación frente al meningococo, se inicia tratamiento con ravulizumab. Tras la primera infusión, la paciente presenta efectos adversos leves (cefalea, artralgias sin fiebre) autolimitados que no obligaron a tomar ninguna medida, posiblemente en relación con cuadro catarral concomitante. Tras recibir dos dosis del fármaco en un intervalo de 15 días, la paciente refiere mejoría clínica parcial de la fuerza y destreza a nivel manual, siendo capaz de realizar cierre de una de las manos de forma espontánea sin necesidad de realizar un cierre pasivo. Dicha mejoría se corrobora con la exploración clínica, y con la mejoría en las escalas QMG, MG-QOL15 y Neuro-QOL fatiga (la QMG mostró estabilidad global con ligera mejoría en los ítems distales, aumento del *peak flow* hasta 270 l/min; la MG-QOL15 evidenció discreta mejoría, especialmente en los ítems relacionados con función manual y actividades diarias; la escala de Neuro-QOL fatiga mostró una reducción parcial de la sintomatología referida por la paciente).

Tras recibir tres dosis del fármaco, la situación clínica se ha estabilizado, persistiendo la mejoría parcial a nivel de la fuerza distal de las manos.

Discusión

El caso clínico que se presenta, muestra una presentación atípica de miastenia gravis seropositiva, con debilidad distal, RNS negativa y escasa fluctuación, en la que el diagnóstico puede retrasarse si no se integran los datos inmunológicos y la respuesta a inmunoterapia^{5,7}. El cuadro clínico con leve fatigabilidad, síntomas bulbares fluctuantes, positividad de antiAChR, buena respuesta a inmunoglobulinas y la comorbilidad autoinmune sistémica apoyan el origen miasténico.

El caso pone de manifiesto las limitaciones de MG-ADL y QMG en formas leves o muy focales, donde pueden infraestimar la carga de enfermedad; en estos pacientes es esencial complementar las escalas con exploración dirigida, medidas reportadas por el paciente PROM y medidas de calidad de vida^{3,4}.

Desde el punto de vista terapéutico, la inhibición del complemento con ravulizumab es una opción eficaz y segura en MG generalizada antiAChR positiva refractaria, con la ventaja de una

administración cada 8 semanas que reduce la carga asistencial. La presencia concomitante de LES con nefritis, en la que el complemento desempeña un papel central, aporta además un fundamento fisiopatológico adicional para plantear esta estrategia en un marco multidisciplinar. Este caso subraya la importancia de individualizar el abordaje diagnóstico y terapéutico en MG y de considerar terapias avanzadas en fenotipos atípicos pero clínicamente limitantes, a pesar de no cumplir todos los criterios de financiación del tratamiento^{3,4}.

Puntos clave del caso clínico

1. La ausencia de fatigabilidad evidente y un ENMG sin decremento no excluyen la miastenia gravis cuando existe un cuadro clínico sugestivo, anticuerpos antiAChR y contexto autoinmune compatible.
2. Las escalas MG-ADL y QMG pueden infraestimar la carga de la enfermedad en fenotipos muy localizados y deben complementarse con exploración dirigida y medidas de calidad de vida.
3. La inhibición del complemento con ravulizumab es una opción terapéutica segura y eficaz, como terapia añadida en MG generalizada antiAChR positiva refractaria, especialmente en pacientes con comorbilidad autoinmune sistémica.

Referencias bibliográficas

1. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology*. 2021;96(3):114-122.
2. Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2570-2581.
3. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Shakarji G, Peric S, Siddiqi ZA, et al. Terminal complement inhibitor ravulizumab in generalized myasthenia gravis. *NEJM Evid*. 2022;1(5):EVIDoA2100066.
4. Meisel A, Annane D, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol*. 2023;270(8):3862-3875.
5. Unusual presentations of myasthenia gravis and misdiagnosis. *Sci Rep*. 2025 Mar 4;15(1):7516. doi:10.1038/s41598-025-91470-6.
6. Typical and atypical clinical presentations. *Int Rev Neurobiol*. 2025;183:1-19. doi:10.1016/bs.irn.2025.04.021. Epub 2025 Oct 3.
7. Nations SP, Wolfe GI, Amato AA, et al. Distal myasthenia gravis. *Neurology*. 1999;52(3):632-634. doi:10.1212/WNL.52.3.632.

CASO CLÍNICO 06

DESAFÍOS TERAPÉUTICOS EN LA POLIAUTOINMUNIDAD: MIASTENIA GRAVIS REFRACTARIA EN UNA PACIENTE CON NEUROMIELITIS ÓPTICA Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO TRATADA CON RAVULIZUMAB

Lidia Sánchez Morales

Beatriz Ocaña Mora

Laura Esther Torres López

Inmaculada Díaz-Maroto Cicuéndez

Servicio de Neurología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Objetivo del aprendizaje

Reconocer la posible coexistencia de enfermedades autoinmunes, comprender sus implicaciones diagnósticas y terapéuticas, y analizar el papel de las nuevas terapias dirigidas al complemento en el manejo de la miastenia gravis refractaria, especialmente en pacientes con poliautoinmunidad compleja.

Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 37 años con poliautoinmunidad compleja, que a lo largo de varios años desarrolla de forma secuencial lupus eritematoso sistémico (LES), neuromielitis óptica (NMO) AQP4-positiva y, posteriormente, miastenia gravis (MG) seropositiva. Esta combinación constituye una asociación excepcionalmente rara en la literatura. La paciente debutó con una neuritis óptica retrobulbar (NORB) grave, confirmándose el diagnóstico de NMO por positividad de antiAQP4. A pesar del tratamiento con inmunosupresores (IS) clásicos, años después sufrió una recaída con un nuevo episodio de NORB. Posteriormente, desarrolló síntomas de fatigabilidad compatibles con MG, confirmándose la presencia

de antiAChR positivos con intolerancia a tratamiento sintomático y refractariedad a dos IS tradicionales. Dada la coexistencia de tres enfermedades cuyo mecanismo fisiopatológico fundamental implica la activación del complemento, se inició tratamiento con ravulizumab, observándose una mejoría de la MG, sin efectos adversos significativos. La paciente mantiene estabilidad del LES y ausencia de nuevos brotes de NMO.

El caso destaca el desafío diagnóstico en el contexto de autoinmunidad sistémica, la dificultad terapéutica ante la presencia simultánea de tres enfermedades mediadas por autoanticuerpos y el papel emergente de las terapias anticomplemento en situaciones de refractariedad.

Introducción

La NMO es un trastorno inflamatorio del sistema nervioso central caracterizado por la afectación predominante del nervio óptico y la médula espinal. En el 60-70 % de los casos se detectan anticuerpos antiacuaporina-4 (AQP4), considerados un marcador diagnóstico clave. Estos anticuerpos se unen a los pies astrocitarios y activan la cascada del complemento, lo que provoca citotoxicidad e infiltración de células inmunes. Su prevalencia se estima entre 1 y 5 casos por cada 100 000 habitantes.

Por otro lado, la MG es una enfermedad de la unión neuromuscular en la que, en aproximadamente el 50 % de las formas generalizadas, se identifican anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (antiAChR). Este receptor es una glucoproteína localizada en el sarcolema, donde los anticuerpos producen disfunción del mismo y activación del complemento produciendo la debilidad muscular fluctuante característica. La MG es más frecuente que la NMO, con una prevalencia estimada entre 100 y 360 casos por millón de habitantes.

En cuanto al LES, constituye una de las enfermedades autoinmunes más prevalentes, caracterizada por la producción de autoanticuerpos, depósitos de complejos inmunes y activación del complemento, lo que da lugar a una afectación sistémica heterogénea.

La asociación entre NMO y otras enfermedades autoinmunes está bien documentada y puede presentarse en un 20-30 % de los casos. En MG, la poliautoinmunidad se describe en el 15 % de los pacientes. Sin embargo, la coexistencia simultánea de NMO, MG y LES es excepcional y se ha comunicado de forma anecdótica, lo que confiere especial relevancia a este caso.

Descripción del caso clínico

Anamnesis

Mujer de 29 años que en 2015 consultó por un cuadro compatible con una NORB derecha. Como antecedentes, destacaba un LES diagnosticado en 2012, con anticoagulante lúpico débilmente positivo, en tratamiento con hidroxiclороquina 200 mg/día, heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas, ranitidina y hierro oral. Recibió tratamiento con megadosis de corticoides durante 5 días, con resolución completa del episodio.

Como parte del estudio etiológico se solicitó la determinación de anticuerpos antiAQP4, que resultaron positivos. Con el diagnóstico de NMO se inició tratamiento con rituximab (RTX), con buena respuesta inicial y adecuada tolerancia.

En 2021 presentó un nuevo brote de NORB en el ojo derecho, motivo por el cual se sustituyó el tratamiento con RTX por tocilizumab, asociado a otros inmunosupresores (azatioprina y micofenolato mofetilo) debido al insuficiente control de la actividad inflamatoria.

En 2024 comenzó con clínica ocular (diplopía, ptosis asimétrica), episodios de disfagia y debilidad fluctuante en extremidades. Ante la sospecha de MG se determinó la presencia de anticuerpos antiAChR, que fueron positivos (>3). Se inició tratamiento con bromuro de piridostigmina, con mala tolerancia debido a diarrea y escaso beneficio sintomático. Un año después, pese al tratamiento inmunosupresor, no se logró alcanzar un adecuado control clínico, por lo que se consideró una MG refractaria.

Exploración física en mayo de 2025

DPAR derecho con agudeza visual 0,6. Movimientos oculares extrínsecos sin limitaciones. Con maniobras de fatigabilidad aparece una ptosis leve izquierda y una limitación leve de la abducción en ambos ojos. Fuerza con un balance submáximo global; realización de 20 hiperabducciones de miembros superiores y 10 sentadillas con dificultad. Sostén cefálico 1 minuto con claudicación posterior. Resto sin alteraciones.

Pruebas complementarias

RM cerebral (2015, 2021, 2024): sin alteraciones significativas. RM medular (2016, 2021, 2022): sin lesiones medulares atribuibles a NMO; mínimas barras disco-osteofitarias C4-C5 sin relevancia clínica; estructura vascular dorsal T7-T10 compatible con arteria espinal posterior (descartada malformación vascular mediante arteriografía). TAC tórax: sin alteraciones (2024).

PEV (2015): normales. EMG (2021): polirradiculopatía lumbosacra crónica leve en miotomas L4-L5-S1, sin datos de neuropatía periférica.

AntiAQP4: positivos en 2015; negativizados transitoriamente en 2016; nueva determinación en 2025 con resultado positivo. AntiMOG: negativos. AChR: positivos >3 (2024). Reumatología: posterior confirmación de síndrome antifosfolípido (SAF).

Diagnóstico

NMO AQP4-positivo. MG autoinmune generalizada, antiAChR positiva, de curso refractario. LES con SAF secundario. Polirradiculopatía lumbosacra crónica leve.

Tratamiento

Ante la presencia de una MG refractaria, se decidió iniciar tratamiento con ravulizumab, teniendo en cuenta además la coexistencia de otras enfermedades mediadas por complemento. El tratamiento actual de la paciente incluye bromuro de piridostigmina 60 mg (3-4 tomas al día), prednisona 20 mg diarios, micofenolato mofetilo 1000 mg cada 12 horas, ravulizumab, ácido acetilsalicílico 100 mg e hidroxyclorequina 200 mg diarios.

Evolución

La paciente presenta estabilidad del LES y ausencia de brotes de NMO desde 2021, aunque mantiene una secuela visual residual. En 2024 desarrolla una MG de difícil control con terapias IS convencionales por lo que se inició tratamiento con ravulizumab. Tras su inicio presenta una mejoría clínica que mantiene después de haber recibido dos ciclos. No ha presentado infecciones graves ni efectos adversos relevantes atribuibles al tratamiento. Continúa en seguimiento conjunto por Neurología y Reumatología.

Discusión

La coexistencia de NMO AQP4-positiva, MG antiAChR positiva y LES en una misma paciente constituye un fenómeno excepcional dentro del espectro de las enfermedades autoinmunes. Aunque la asociación entre NMO y otras enfermedades sistémicas está ampliamente documentada, y la MG puede presentarse en contextos de poliautoinmunidad, la simultaneidad de estas tres entidades es extraordinariamente infrecuente y solo ha sido descrita de forma anecdótica en la literatura. Su análisis resulta, por tanto, particularmente relevante desde una perspectiva fisiopatológica y terapéutica.

La NMO, la MG y el LES comparten mecanismos de alteración de la inmunidad humoral con participación del sistema del complemento. En la NMO, los anticuerpos antiAQP4 activan el complemento y provocan citotoxicidad astrocitaria. En la MG, los anticuerpos antiAChR aceleran la degradación de los receptores y activan la cascada del complemento, generando daño en la membrana postsináptica de la placa motora. En el LES, la formación de autoanticuerpos y la deposición de inmunocomplejos producen daño multisistémico, mediado nuevamente por el complemento. Esta convergencia fisiopatológica respalda la consideración de terapias dirigidas frente al complemento como estrategia común en estas enfermedades.

Además, desde el punto de vista diagnóstico, este caso presenta una elevada complejidad. El antecedente de LES obliga inicialmente a considerar si la NORB podría explicarse por neuroLES. Aunque la neuritis óptica asociada a LES está descrita, es mucho más frecuente la mielitis transversa, que suele ser no longitudinalmente extensa, a diferencia de la NMO. En nuestra paciente, la ausencia de clínica medular apoyaba la sospecha de NMO.

Posteriormente, la aparición de fatigabilidad y debilidad en el contexto de tratamiento con tocilizumab podría haberse atribuido erróneamente a efectos adversos del fármaco. Sin embargo, la fatigabilidad fluctuante es altamente sugestiva de MG, por lo que en estos escenarios es imprescindible solicitar anticuerpos antiAChR.

En el ámbito terapéutico, la paciente ya recibía tratamiento inmunosupresor y aun así desarrolló MG, dificultando el manejo integral. Era necesario simultáneamente mantener controlado el LES, prevenir complicaciones tromboticas en relación con el SAF, evitar nuevos brotes de NMO y tratar una MG refractaria. En este contexto, el uso de ravulizumab —inhibidor de C5 de nueva generación aprobado para NMO y MG refractaria— emergió como una opción razonable. La paciente presentó una respuesta clínica favorable sin efectos adversos de interés.

Asimismo, este caso pone de manifiesto la necesidad de un seguimiento multidisciplinar en casos como el que se presenta para optimizar el tratamiento, minimizar los potenciales efectos adversos y monitorizar de forma coordinada la actividad de las diferentes patologías.

Como conclusión, se pone de manifiesto la excepcional coexistencia de tres enfermedades autoinmunes mediadas por autoanticuerpos, con afectación simultánea del sistema nervioso central y periférico. Más allá de la complejidad diagnóstica y terapéutica que plantea, ilustra cómo las nuevas terapias dirigidas —en este caso, la inhibición del complemento— representan un cambio de paradigma frente a los IS clásicos. Estas terapias, más precisas y diseñadas para actuar sobre mecanismos fisiopatológicos concretos, reflejan el avance hacia una medicina más personalizada, en la que el tratamiento se ajusta a las características inmunológicas propias.

Puntos clave del caso clínico

1. Aunque la asociación de NMO con otras enfermedades autoinmunes es conocida, la triple combinación presente en este caso es excepcional y supone un reto diagnóstico.
2. El mecanismo fisiopatológico compartido, con participación del sistema del complemento, permite considerar terapias antiC5 como opción terapéutica integradora.
3. Se destaca la importancia del seguimiento multidisciplinar para el manejo de pacientes con autoinmunidad compleja y riesgo de refractariedad terapéutica.

Referencias bibliográficas

1. García-Alfonso C, Bernal-Macías S, et al. Coexistence of Systemic Lupus Erythematosus and Myasthenia Gravis: An Unusual Case of Polyautoimmunity. *Reumatol Clin*. 2020;16(6):502-5.
2. Nguyen LA, Paulo FRO, et al. One Patient with 3 Antibody-Confirmed Neurological Autoimmune Syndromes: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Reports*. 2025; 26:1-7.
3. Piñar Morales R, Todorova Petrova M, et al. Coexistencia de miastenia gravis y neuromielitis óptica: descripción de dos casos. *Neurología*. 2021;36(2):174-6.

CASO CLÍNICO 07

MÁS ALLÁ DE LA REFRACTARIEDAD: EFGARTIGIMOD COMO PUNTO DE INFLEXIÓN EN UN CASO DE MIASTENIA SEVERA

Mariano Rico Saiz

Samuel Navarrete Espí

Laura Beaus Huerta

Francisco Gascón Giménez

Hospital Clínico Universitario de Valencia

Objetivo

Presentar un caso de miastenia gravis severa refractaria a timentomía terapéutica y múltiples inmunosupresores, con excelente respuesta a efgartigimod.

Resumen

Varón de 35 años con diagnóstico de MG bulbar y generalizada seropositiva con timentomía terapéutica, corticodependencia, y fracaso a inmunosupresores (tanto clásicos; azatioprina, ciclosporina y micofenolato, como a rituximab), y respuesta subóptima a inducción de ciclofosfamida seguida de ciclosporina oral de mantenimiento con inmunoglobulinas intravenosas periódicas, en el que se decidió cambio de IgIV periódicas a efgartigimod, con excelente respuesta y posibilidad de retirada de esteroides orales.

Introducción

La miastenia gravis generalizada es una enfermedad potencialmente mortal, que en un subgrupo de pacientes cursa de forma refractaria pese al uso secuencial de múltiples inmunosupresores convencionales. La falta histórica de terapias dirigidas ha condicionado un control subóptimo y una elevada carga de enfermedad. Efgartigimod es una alternativa de tratamiento eficaz que

reduce de forma selectiva, rápida y reversible las IgG patogénicas, incluidos los autoanticuerpos antiAChR, mediante la inhibición del reciclaje mediado por el receptor neonatal Fc (FcRn). La evidencia clínica demuestra que efgartigimod proporciona mejoras clínicamente significativas y sostenidas en fuerza muscular y funcionalidad, consolidándose como una opción terapéutica eficaz y efectiva en la MGg AChR+ refractaria.

Descripción del caso clínico

Anamnesis

Varón de 35 años que en 2013 ingresa en neurología por ptosis con diplopía binocular de predominio vespertino de 3 semanas de evolución, asociando en la última semana disartria tras esfuerzos con disfagia para líquidos y debilidad leve musculatura cervical y de cinturas.

Exploración física

Ptosis palpebral derecha y diplopía binocular con oftalmoparesia que empeoran con maniobras de fatigabilidad. Disartria espontánea con voz nasal con imposibilidad para contar por encima de 10 por anartria. Disfagia que precisa de alimentación por sonda nasogástrica. Debilidad de musculatura cervical que empeora con esfuerzos. No debilidad de cinturas espontánea pero sí leve tras esfuerzos. ROT normales. Resto de la exploración neurológica completa normal.

Pruebas complementarias

Se realiza analítica de sangre completa, con anticuerpos antirreceptor Acetilcolina positivos, antiMuSK y antititina negativos, con EMG de fibra única con aumento significativo del *jitter* y TC torácico sin timoma.

Diagnóstico

Miastenia gravis generalizada de predominio bulbar, seropositiva, MGFA Clase IVb.

Tratamiento

Se administró tratamiento con IgIV 40 g/d x 5 días con remisión clínica y se inició tratamiento con piridostigmina 120 mg/6 horas, prednisona 60 mg/día y azatioprina gradual hasta 50 mg/8 horas. Ante MG MGFA Clase IVb en paciente joven se realizó timectomía terapéutica al mes del diagnóstico con mejoría clínica (MG-ADL score de 18 a 5).

A los 2 meses de inicio de azatioprina, ante hipertransaminasemia y pancreatitis se decidió cambio de tratamiento a ciclosporina A oral (CsA). Recibió CsA oral hasta 125 mg/12 horas de 2013 a 2018 con mejoría clínica (MGADL score 3), pero con imposibilidad de reducción de prednisona por debajo de 20 mg/días alternos, por empeoramiento bulbar y reagudizaciones bulbares (MG-ADL score de 13), que precisaron rescates con IgIV.

En 2018, ante refractariedad a tratamientos previos se decidió cambio de CsA a micofenolato mofetilo oral hasta 1000 mg/12 horas, sin mejoría clínica, con imposibilidad de reducir esteroides por debajo de 30 mg/días alternos, con reagudizaciones bulbares que precisaron rescates con IgIV.

En enero de 2019, ante crisis miasténica con afectación bulbar y respiratoria que precisó ingreso en UCI con intubación orotraqueal (MGFA Clase V), y 5 sesiones de recambio plasmático con mejoría clínica, se decidió cambio de tratamiento a rituximab (RTX) intravenoso (1000 mg D1 y 1000 mg D15). A los 2 meses de inicio de RTX presentó nueva crisis miasténica que precisó ingreso en UCI, con mejoría con 5 sesiones de recambio plasmático, seguido de inmunoglobulinas intravenosas.

Ante fracaso a RTX e imposibilidad de uso de eculizumab (por ausencia de financiación en miastenia gravis en España), se decidió tratamiento de inducción con ciclofosfamida (1 gramo intravenoso mensual durante 6 meses de marzo a agosto de 2019) con IgIV periódicas de mantenimiento asociadas (40 gramos IV/mensuales) con remisión de la clínica bulbar y generalizada con clínica ocular leve ocasional (MG-ADL 2) con posibilidad de retirada progresiva de esteroides. Tras la inducción con Cyc, se decide como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento CsA oral (por mejoría parcial en pasado) con IgIV periódicas mensuales asociadas (40 g/IV/mensuales).

Durante 5 años, de agosto de 2019 a agosto de 2024, recibe tratamiento con CsA oral e IgIV periódicas. El paciente presenta buena respuesta, con ocasionales reagudizaciones leves oculares sin afectación bulbar ni generalizada que precisan de corticoterapia, con buena respuesta a prednisona 10 mg/días alternos. A su vez presenta leve insuficiencia renal crónica (creatinina entre 1,22-1,35) en contexto de CsA y de abuso de analgesia por migraña, que precisan de reducción de dosis de CsA con mejoría.

Evolución

En julio de 2024 presenta recurrencia ocular y bulbar leve persistente (con MG-ADL score de 6) pese a ciclosporina de mantenimiento, prednisona 10 mg/días alternos e IgIV mensuales. Ante MG antiRach positiva refractaria a esteroides y múltiples inmunosupresores previos se decide cambio de IgIV periódicas a efgartigimod intravenoso.

Recibe el primer ciclo de efgartigimod 900 mg IV semanal durante 4 semanas en agosto de 2024, con remisión clínica, desapareciendo la sintomatología ocular y bulbar con MG-ADL score de 0. Se objetiva que el efecto clínico comienza a agotarse a partir de la séptima semana. El intervalo se reduce progresivamente de cada 8 a 7 semanas manteniendo control completo, con solo leve voz nasal o diplopía el día previo a cada nuevo ciclo, con remisión completa el día de la administración (MG-ADL de 2 a 0) y con posibilidad de retirada gradual de esteroides. En noviembre 2025 se decide cambio de efgartigimod intravenoso a subcutáneo por mejorar la autonomía del paciente, sin incidencias.

Todos los ciclos han sido bien tolerados sin efectos adversos. Se ha observado un descenso de los niveles de IgG (236 mg/dl en agosto de 2025) sin infecciones severas asociadas (solo algún episodio de infección vía respiratoria superior leve).

En la actualidad continúa asintomático (MG-ADL score 0) con tratamiento con piridostigmina 120 mg/6 horas, CsA 100 mg/12 horas y efgartigimod 1000 mg sc/semanales durante 4 semanas cada 7 semanas (sin esteroides desde octubre de 2024).

Discusión

Este caso demuestra que en la MGg antiRACH altamente refractaria, efgartigimod es una alternativa de tratamiento eficaz que permite un control sostenido de la enfermedad, incluso tras el fracaso de múltiples inmunosupresores. La evidencia procedente del ensayo ADAPT y su extensión en abierto muestra mejoras rápidas y clínicamente significativas en la escala MG-ADL y estado funcional, con buena tolerabilidad y posibilidad de individualizar intervalos de administración. En este contexto, el uso mantenido de efgartigimod permitió no solo el control de la enfermedad, sino la retirada de esteroides. A pesar de que las IgIV periódicas de mantenimiento se han utilizado en MG refractaria, la evidencia de su eficacia en ensayos clínicos controlados es limitada y de baja certeza, con resultados mixtos, siendo la evidencia científica de eficacia de efgartigimod superior. Efgartigimod, por su mecanismo de acción, induce una reducción selectiva, transitoria y reversible de las IgG séricas sin afectar de forma significativa a otras inmunoglobulinas. Este descenso raramente se asocia a infecciones graves y se acompaña de un perfil de seguridad favorable.

Puntos clave del caso clínico

1. Efgartigimod es una alternativa de tratamiento eficaz en miastenia gravis severa refractaria a inmunosupresores previos.
2. Permite no solo un control de la enfermedad sino una reducción de dosis e incluso retirada de esteroides y por tanto evita efectos adversos de la corticoterapia crónica.
3. Es una alternativa de tratamiento eficaz y de mayor evidencia al uso de inmunoglobulinas intravenosas periódicas.
4. Por su mecanismo de acción induce una hipogammaglobulinemia IgG transitoria y reversible que no suele asociarse a infecciones graves ni oportunistas.

Bibliografía

1. Howard JF, et al. Efgartigimod in generalized myasthenia gravis (ADAPT). N Engl J Med. 2021.
2. Howard JF, et al. Long-term safety and efficacy of efgartigimod (ADAPT+). Neurology. 2023.
3. Mantegazza R, et al. Post-hoc analysis of repeated efgartigimod cycles. J Neurol Sci. 2024.
4. Brill V, et al. Quality of life outcomes with efgartigimod in gMG. J Neurol. 2023.
5. Ulrichs P, et al. Efgartigimod real-world effectiveness in refractory MG. Eur J Med Res. 2025.

CASO CLÍNICO 08

LÍMITES DEL BLOQUEO DEL FCRN EN MIASTENIA GRAVIS. LECCIONES DE UN CURSO CLÍNICO INESPERADO

Luis Fernández Espigares
Ignacio Lopera Rodríguez
Macarena Cabrera Serrano

*Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España
Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología y Neurofisiología e Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)*

Objetivo del aprendizaje

Identificar patrones de empeoramiento progresivo y refractariedad terapéutica en la miastenia gravis (MG) asociada a timoma invasivo, subrayando la necesidad de sospechar recidiva tumoral incluso más de 10 años tras timentomía y radioterapia. Analizar de forma crítica el papel y las limitaciones del bloqueo del FcRn en un contexto de enfermedad tumoral activa, comorbilidad autoinmune y respiratoria e inmunosupresión intensiva.

Resumen

Mujer de 41 años con MG generalizada seropositiva (AChR+), asociada a timoma invasivo tipo B3 estadio III de Masaoka, tratada mediante timentomía ampliada en 2012 y radioterapia adyuvante en 2013. Tras un prolongado periodo de relativa estabilidad clínica, aun con ingresos por crisis miasténicas recurrentes y control incompleto, en 2023 desarrolla un empeoramiento progresivo de predominio axial cervical y respiratorio, con dependencia de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) nocturna desde febrero de ese año y respuesta limitada a terapias inmunomoduladoras convencionales, con biopsia muscular sin hallazgos que apoyaran miopatía esteroidea concomitante. Ante la refractariedad a inmunoglobulinas IV, en octubre de 2023 se plantea el inicio de terapia dirigida con inhibidores del complemento/FcRn. En noviembre de 2023, una TC torácica identifica múltiples implantes pleurales, confirmándose mediante biopsia recidiva pleural por timoma tipo B1. En los meses siguientes presenta descompensaciones repetidas por crisis miasténicas e infecciones graves en el contexto de quimioterapia citotóxica para el timo-

ma, con ingresos en diciembre de 2023, enero y febrero de 2024. Durante el ingreso final recibe tacrolimus, prednisona a dosis altas, efgartigimod intravenoso y ciclofosfamida, sin respuesta clínica relevante, persistiendo dependencia completa de VMNI y falleciendo tras deterioro respiratorio e infeccioso progresivo. El caso ilustra que, en la MG asociada a timoma invasivo, la refractariedad terapéutica debe motivar una reevaluación oncológica, incluso más de una década tras el tratamiento inicial, y pone de manifiesto los límites de las terapias bloqueantes del FcRn en escenarios de elevada complejidad clínica.

Introducción

La MG asociada a timoma se asocia a mayor gravedad y refractariedad. El timoma puede actuar como modulador persistente de la autoinmunidad, y su recidiva –frecuentemente tardía– se ha relacionado con reactivación o agravamiento de la MG. Las terapias dirigidas, como efgartigimod, han demostrado eficacia en MG generalizada AChR+, si bien la evidencia en MG asociada a timoma y en presencia de enfermedad tumoral activa es limitada.

Descripción del caso clínico

Anamnesis

Mujer de 41 años, sin hábitos tóxicos. Diagnosticada de MG en 2002, con clínica inicial de ptosis, diplopía, claudicación mandibular, disfagia leve y debilidad de extremidades, con respuesta inicial favorable a piridostigmina y corticoterapia. En 2008 se diagnostica de hepatitis autoinmune asociada a lupus eritematoso sistémico. En 2012 se identifica un timoma invasivo tipo B3 estadio III de Masaoka, realizándose timectomía ampliada con resección de pulmón y pericardio, en el contexto del estudio etiológico de una aplasia pura de serie roja. El postoperatorio se complica con crisis miasténica, tratada eficazmente con plasmaféresis. Recibe radioterapia adyuvante en 2013. Como complicaciones de la corticoterapia crónica desarrolla insuficiencia suprarrenal y bronquiectasias graves colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Tras varios años de relativa estabilidad, con crisis miasténicas ocasionales en las que recibió tratamiento con diversos inmunosupresores y plasmaféresis, requiriendo hospitalizaciones, con control clínico incompleto, comienza un empeoramiento progresivo desde febrero de 2023, requiriendo VMNI nocturna desde entonces, cuando se deriva a nuestro centro. Presentaba sintomatología de predominio axial cervical y respiratorio, movilidad cada vez más limitada y respuesta escasa a múltiples ciclos de inmunoglobulinas intravenosas. En este contexto de deterioro progresivo con escasa respuesta y exposición prolongada a corticoterapia, se planteó en 2023 el diagnóstico diferencial con una miopatía esteroidea crónica. Se realizó biopsia muscular, que no mostró hallazgos compatibles. En octubre de 2023, ante un deterioro funcional significativo (MG-ADL 7, MG-QOL-15r 23, QMG 11), se plantea el inicio de terapia dirigida con efgartigimod. A finales de noviembre de 2023 re-ingresa, solicitándose una TC que evidencia múltiples implantes pleurales derechos, sugestivos de recidiva. La biopsia pleural confirma infiltración pleural por timoma B1. Se inicia quimioterapia con esquema CAP (cisplatino, doxorubicina y ciclofosfamida), requiriendo soporte con factores estimulantes de colonias por antecedente de aplasia medular. Tras el primer ciclo presenta neutropenia e infección respiratoria y se suspenden inmunosupresores de base. En las semanas posteriores presenta empeoramiento marcado: aumento de dependencia ventilatoria (VMNI prácticamente continua), disfagia y disfonía, reingresando en febrero de 2024.

Exploración física

Marzo de 2023: voz estable en recuento sostenido, motilidad ocular extrínseca conservada; sin ptosis/diplopía tras maniobras de fatigabilidad. Debilidad orbicular palpebral y labial. Debilidad cervical marcada: flexión cervical 5/5 basal con fatigabilidad importante. Extensión cervical 1/5. Abducción hombros 4+ sin fatigabilidad, resto MMSS 5/5. MMII 5/5, salvo flexo-extensión de cadera (4+). Se levanta 10 veces sin fatigabilidad franca (limitada por control cervical). Marcha con anteversión pélvica e hiperlordosis compensadora. Febrero de 2024 (ingreso por descompensación): trabajo respiratorio y disfonía, con BiPAP y SpO₂ 97% en reposo. Diplopía evocable en 15 s en mirada derecha; debilidad cervical grave (incapaz de vencer gravedad) para flexión y extensión; balance en miembros 5/5, salvo en musculatura proximal (psoas y deltoides, 4/4 -D/I-).

Pruebas complementarias

- Analíticas: antiAChR 18 nmol/l; antiMuSK negativos. CPK 209 U/L.
- Biopsia muscular (bíceps derecho): mínimas alteraciones miopáticas inespecíficas; sin necrosis/regeneración, sin infiltrados inflamatorios, MHC-I mínima, MAC negativo.
- Función respiratoria: deterioro progresivo hasta restricción severa (FVC ~31-32 % en noviembre de 2023).
- TC cuello/tórax (noviembre de 2023): masa pleural derecha hasta ~9 cm y otras nodulaciones pleurales, sin adenopatías significativas, bronquiectasias conocidas.
- AP pleura: infiltración pleural por timoma B1 (CK+, PAX8+, estroma linfocitario inmaduro CD3+/TdT+/CD1A+). PD-L1 80 %.
- TC tórax (marzo de 2024): disminución moderada de implantes pleurales derechos respecto a 11/2023.

Diagnóstico

Miastenia gravis generalizada AChR+ asociada a timoma invasivo, con fenotipo axial, bulbar y respiratorio, y recidiva pleural tardía del timoma.

Tratamiento

- Tratamientos previos: piridostigmina, corticoides, azatioprina, ciclosporina, micofenolato, rituximab, inmunoglobulinas IV periódicas, plasmaféresis.
- Tratamiento oncológico (enero de 2024): esquema CAP (cisplatino 50 mg/m² + ciclofosfamida 500 mg/m² + doxorubicina 50 mg/m²) y soporte con factores estimulantes de colonias.
- Ingreso final (febrero-marzo de 2024): tacrolimus, efgartigimod (24/02/2024; última dosis 16/03/2024), prednisona (1,5 mg/kg) y ciclofosfamida 750 mg intravenosa (08/03/2024, dosis única).

Evolución

Se inicia al comienzo del ingreso, ante la ausencia de mejoría con inmunoglobulinas en los meses previos, tacrolimus, prednisona (1,5 mg/kg) y ciclo de efgartigimod el 24 de febrero de 2024. Se administra dosis única de ciclofosfamida de 750 mg el 8 de marzo por ausencia de mejoría. Se repite TC torácico, con reducción moderada de la recidiva del timoma. Persistió dependencia completa de VMNI durante ingreso, desarrollando complicaciones respiratorias infecciosas en contexto de neutropenia febril. El 1 de abril inicia fiebre e infiltrados pulmonares, tratándose

empíricamente con antibióticos de amplio espectro. Presenta empeoramiento respiratorio con acidosis y bajo nivel de consciencia, con éxitos a las 24 horas. Fallece antes de poder iniciar plasmaféresis de rescate.

Discusión

- En primer lugar, la recaída del timoma es un fenómeno bien reconocido y característicamente tardío, especialmente en tumores invasivos. La tasa de recurrencia tras resección completa se sitúa en torno al 20-30 % en estadios Masaoka III. Aunque la vigilancia recomendada según las guías clínicas es hasta los 10 años, en series amplias hasta un 10-15 % se diagnostican más allá de este periodo temporal, lo que justifica una vigilancia prolongada, con propuestas de seguimiento incluso hasta los 20 años^{1,2}. Aunque la MG no empeora de forma consistente el pronóstico oncológico, se ha descrito reactivación o agravamiento clínico coincidiendo con la recaída tumoral, como apoya nuestro caso.
- Por otro lado, en un paciente con exposición prolongada a corticoterapia y debilidad de predominio axial, el diagnóstico diferencial con miopatía inducida por corticoides resulta obligado. No obstante, en este caso, la presencia de fatigabilidad, la fluctuación clínica y el predominio cervical-bulbar orientaban a un origen neuromuscular de la debilidad. La biopsia muscular desempeñó un papel clave en el abordaje diagnóstico.
- Respecto al tratamiento, efgartigimod ha demostrado eficacia en la MG generalizada AChR+ en ensayos pivotaes; no obstante, estos estudios excluyen pacientes con malignidad activa y enfermedades autoinmunes concomitantes relevantes, limitando su validez externa en escenarios de alta complejidad como el nuestro³. Más recientemente, un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, fase II, ha evaluado de forma específica la seguridad y eficacia perioperatoria de efgartigimod en pacientes con MG asociada a timoma sometidos a timentomía. Constituye la primera evidencia prospectiva formal del beneficio de efgartigimod en este subgrupo⁴. En nuestra paciente, la ausencia de respuesta clínicamente relevante probablemente refleje la concurrencia de varios factores pronósticos desfavorables: fenotipo axial-respiratorio avanzado, timoma activo, enfermedad pulmonar estructural grave (bronquiectasias) y exposición concomitante a quimioterapia citotóxica. De forma concordante, algunos estudios sugieren que la presencia de timoma y otras comorbilidades autoinmunes podrían asociarse a una respuesta subóptima a efgartigimod⁵.

Puntos clave del caso clínico

- El empeoramiento progresivo y la refractariedad terapéutica en MG asociada a timoma deben hacer sospechar recaída tumoral, incluso más de 10 años tras la resección.
- El bloqueo del FcRn es una opción eficaz en escenarios seleccionados, pero presenta limitaciones en presencia de enfermedad tumoral activa, comorbilidad sistémica grave y afectación respiratoria avanzada.

Bibliografía

1. Riely GJ, Wood DE, Loo BW, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Thymomas and Thymic Carcinomas, version 2.2025, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2025;23:255-69.
2. Xu C, Feng Q-F, Fan C-C, Zhai Y-R, Chen Y-D, Zhang H-X, et al. Patterns and predictors of recurrence after radical resection of thymoma. *Radiother Oncol* 2015;115:30-4.

3. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, De Bleecker JL, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis. *Front Neurol* 2023;14:1284444.
4. Wang S, Zhu M, Dong J, Zhang Y, Luo S, Jiang J, et al. Perioperative safety and efficacy of efgartigimod for thymoma-associated myasthenia gravis: A prospective, multicenter, phase II clinical trial. *J Thorac Oncol* 2025;20:1120-30.
5. Niu Z, Wang J, Ren J, Liu R, Guo J, Zhang N, et al. Efgartigimod non-responders after the first treatment cycle in generalized myasthenia gravis: a retrospective analysis of predictive factors. *Front Neurol* 2025;16:1715486.

CASO CLÍNICO 09

PARÁLISIS FACIAL BILATERAL. ¿UNA MIASTENIA?

Beatriz Albendea Obispo
Fabiola Comesaña Fernández
Vega Stride González
María Paz Guerrero Molina

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Objetivo del aprendizaje

Este caso ilustra la exploración y el manejo de una miastenia gravis que, con tratamiento subóptimo de forma crónica, puede presentarse de forma atípica, con dificultad para objetivar los signos clásicos de la enfermedad, así como los datos electrofisiológicos característicos. Además, ilustra la necesidad de combinar tratamientos para conseguir una mejoría rápida y la estabilidad crónica.

Resumen

Mujer de 43 años con miastenia gravis (MG) generalizada de 20 años de evolución, con debilidad bulbar crónica, que presenta crisis miasténica tras retirada de tratamiento. Precisa 10 meses de ingreso con múltiples tratamientos para conseguir la estabilidad clínica, que incluyen inmunoglobulinas IV y plasmaféresis por empeoramientos recurrentes y frecuentes. Además, recibió corticoides, azatioprina, rituximab, efgartigimod y ravulizumab, siendo la combinación de varios de ellos lo que permitió el control clínico.

Introducción

La MG generalizada es una enfermedad autoinmune de la unión neuromuscular que precisa tratamiento inmunosupresor crónico para conseguir el control sintomático y evitar los empeoramientos clínicos con riesgo vital, las crisis miasténicas. En casos en los que el tratamiento crónico no es adecuado, la debilidad puede volverse fija, dificultando el diagnóstico diferencial con otras entidades y pudiendo generar refractariedad al tratamiento.

Descripción del caso

Mujer de 43 años, natural de Perú, en España desde un año antes (2022).

- **Antecedentes personales:** MG generalizada, diagnosticada en su país de origen en 2006, sin informes disponibles, manejada únicamente con corticoides a altas dosis (40 mg al día) y timentomizada. Ingreso en UCI en Perú en 2021 por crisis miasténica bulbar con necesidad de traqueostomía que se pudo retirar. En dicho momento se describe clínica bulbar y ocular. Otros: tuberculosis latente y anemia ferropénica.
- **Situación basal:** la paciente es independiente, pero presenta debilidad facial bilateral, disartria y debilidad lingual, así como edentulia.

Primer ingreso. Anamnesis

Acude a urgencias en diciembre de 2023 por empeoramiento de la paresia facial, disfagia y disnea en la última semana desde la suspensión de corticoides por falta de recetas. No describe fluctuaciones ni alteración sensitiva. Además, presenta anemia con Hb 5 mg/dl, por lo que es ingresada en M. Interna.

Exploración neurológica

En la exploración destaca una paresia facial bilateral grave, debilidad severa en los movimientos laterales de la lengua, con atrofia de la misma sin fasciculaciones. Disartria ininteligible, debilidad cervical leve (4/5) sin debilidad apendicular. Sin fatigabilidad franca en la exploración de la musculatura facial ni diplopía.

Pruebas complementarias

Durante el ingreso en M. Interna se realiza estudio etiológico de la anemia, atribuido a pérdidas ginecológicas. En cuanto a la valoración neurológica, se realiza EMG, que muestra ausencia de CMAP en nervio facial, sin respuesta decremental en estimulación repetitiva de nervio espinal, con amplitud basal muy baja, y descargas repetitivas de alta frecuencia de ambos trapecios.

Diagnóstico y evolución

El cuadro de debilidad fija severa de predominio bulbar, con marcada atrofia lingual, sin fluctuaciones y con los hallazgos descritos en el EMG, no sugiere trastorno de la unión neuromuscular como primera posibilidad. Tras mejorar clínicamente, se decide seguimiento ambulatorio en la Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Se amplía el diagnóstico diferencial a otras entidades como neuropatía craneal múltiple, MG congénita o adquirida, enfermedad de motoneurona o miopatía primaria crónica. Para completar el estudio se solicitan anticuerpos antiAChR y anti-MuSK.

Segundo ingreso

Motivo de consulta: acude de nuevo a urgencias en enero de 2024, un mes después del alta, por empeoramiento reciente con: ptosis, diplopía, disartria, afagia, imposibilidad para la protrusión lingual, disnea y ortopnea.

Evolución inicial

Presenta empeoramiento rápido en las siguientes horas a su llegada con necesidad de intuba-

ción orotraqueal e ingreso en UCI. Dado el diagnóstico previo de MG y la mala evolución tras suspensión del tratamiento, se sospecha crisis miasténica y se inicia tratamiento con piridostigmina, 5 días de plasmaféresis y corticoides 1 mg/kg/día (60 mg). Se realiza traqueostomía por mal manejo de secreciones y se coloca SNG. Tras ingreso de 15 días en UCI, es trasladada a la planta, con la siguiente exploración física:

- Funciones superiores sin alteraciones: Anartria por traqueostomía (lenguaje escrito normal).
- Pares craneales: sin anopsias. Ptosis de párpado derecho, no del izquierdo. Tras maniobras de fatigabilidad empeoramiento del derecho y aparición de ptosis izquierda. Oftalmoparesia compleja con limitación de la abducción de ambos ojos y diplopía en todas las posiciones. V sensitivo sin alteraciones. Diplejía facial (ausencia de contracción). No hipoacusia. No elevación voluntaria del paladar, con reflejo nauseoso abolido. XI conservado. Amiotrofia lingual generalizada, sin fasciculaciones; protruye mínimamente la lengua, movilizándola ligeramente hacia la derecha. Afaquia.
- Motor: balance 4+/5 global tanto proximal como distal y simétrico, incluyendo cervical. Empeoramiento sutil de la debilidad fija con las maniobras de fatigabilidad sobre todo a nivel cervical y extensores de dedos. ROT presentes vivos simétricos. RCP flexor bilateral.
- Sensibilidad: sin hipoestesia tacto-algésica. Coordinación y marcha: sin alteraciones.

Pruebas complementarias y diagnóstico

Se confirma positividad para antiAChR. Se realiza nuevo EMG, que muestra patrón decremental en estimulación repetitiva del nervio radial, clínicamente menos afecto, confirmándose el diagnóstico de MG seropositiva generalizada.

Tratamiento y evolución

Desde su estancia en UCI se mantiene prednisona y se inicia azatioprina (aumento progresivo hasta 150 mg al día). En planta, la paciente presenta fluctuaciones periódicas con aumento de la debilidad facial, lingual y de la extensión de muñecas y dedos, que preceden al empeoramiento de la debilidad cervical y la aparición de debilidad respiratoria, con necesidad de un ciclo de IgIV cada 3-4 semanas. Se decide inicio de efgartigimod en marzo de 2024. Se administran 4 dosis (con pauta semanal), con mejoría transitoria muy leve, pero rápida vuelta a situación previa, por lo que no se plantea nuevo ciclo.

Se administra una dosis de rituximab en mayo (1000 mg). A pesar de ello, precisa dos nuevos ingresos cortos en UCI para ventilación mecánica por desaturación tras mal manejo de secreciones. Tras un empeoramiento dos días después del ciclo de inmunoglobulinas, se decide iniciar ciclos de plasmaféresis cada 3 semanas, que consiguen estabilidad clínica hasta la aprobación de ravulizumab y la vacunación contra meningococo.

Tras el inicio de ravulizumab en agosto de 2024 se observa estabilidad clínica (solo empeoramiento puntual antes de la tercera dosis, que precisa 2 sesiones de plasmaféresis y readministración del fármaco). Posteriormente presenta leve mejoría de la debilidad facial y ausencia de nuevos empeoramientos. No precisa más inmunoglobulinas ni plasmaféresis. Paulatinamente, se descende la dosis de corticoides hasta 0,5 mg/kg/día (30 mg).

Finalmente, se mantiene tratamiento a largo plazo con corticoides, azatioprina y ravulizumab, siendo posible el alta hospitalaria tras 10 meses de ingreso. Al alta la paciente precisa alimentación por PEG y traqueostomía, ya que aún presentaba debilidad facial, lingual, disfagia y dificultad para el manejo de secreciones. No conocemos la evolución tras el alta, ya que se traslada a otra Comunidad Autónoma.

Discusión

Esta paciente con MG seropositiva generalizada con insuficiente tratamiento crónico precisa administración de varios tratamientos: corticoides, azatioprina, rituximab, efgartigimod, ravulizumab, inmunoglobulinas y plasmaféresis.

A pesar de haber permanecido clínicamente estable durante años, la falta de tratamiento adecuado provocó una debilidad fija, sobre todo facial, con atrofia lingual, atribuible a una denervación funcional por daño severo de la unión neuromuscular (UNM)¹. El bloqueo funcional severo mantenido en la UNM justifica un CMAP facial muy bajo o inexcitable. Al realizarse el estudio de estimulación repetitiva en musculatura muy afecta durante el primer ingreso, no se objetivó el clásico patrón decremental².

En cuanto al tratamiento, solo se consiguió estabilidad clínica tras administrar ravulizumab. Aunque con leve mejoría en la exploración a corto plazo, se espera una mejoría lenta a largo plazo dada la afectación severa. Únicamente se administró un ciclo de efgartigimod; sin embargo, según los estudios del fármaco, una parte de los pacientes no muestra respuesta clínica hasta el segundo o tercer ciclo³. En este caso, la mejoría observada fue mínima y transitoria, desapareciendo al finalizar el ciclo, por lo que se consideró poco probable que un segundo ciclo produjera una mejoría clínica significativa.

Los nuevos tratamientos basados en la inhibición del complemento o del FcRn (receptor neonatal para la fracción constante de IgG), han demostrado una mejoría clínica mantenida y rápida, desde la primera semana^{3,4}. Este caso ilustra la necesidad de considerar su uso de forma precoz cuando el tratamiento estándar no consigue estabilidad clínica, evitando así el riesgo de una crisis miasténica, con las complicaciones clínicas y los costes personales y sanitarios que conllevan.

Puntos clave del caso clínico

1. Aunque la fatigabilidad clínica es un signo característico de la miastenia, el diagnóstico no debe descartarse en pacientes que presentan debilidad fija severa de forma crónica.
2. Los nuevos tratamientos basados en la inhibición del FcRn o del complemento pueden conseguir una respuesta rápida en casos refractarios.

Bibliografía

1. Zheng YL, Su GZ, Li YL, Du T, Zhao XL, Wang CC, et al. Myasthenia gravis with double-seropositive acetylcholine receptor and low-density lipoprotein receptor-related protein 4 antibodies combined with muscle atrophy: a case report and literature review. *Front Immunol.* 28 de abril de 2025;16:1545579.

2. Maher J, Grand'maison F, Nicolle MW, Strong MJ, Bolton CF. Diagnostic difficulties in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. Mayo de 1998;21(5):577-83.
3. Howard JF, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. Julio de 2021;20(7):526-36.
4. Meisel A, Annane D, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol*. Agosto de 2023;270(8):3862-75.

CASO CLÍNICO 10

EFGARTIGIMOD COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EN LA MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA EN CONTEXTO DEL SÍNDROME TRIPLE M

Gonzalo Torres Sánchez
Macarena González Campos
Hayar El Mouhajir Mohamed
Isidro Pérez Vizuete.

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva

Objetivo del aprendizaje

Conocer el uso de las nuevas medicaciones en contextos poco frecuentes como el síndrome Triple M con miastenia gravis generalizada con fin de tratar de reducir la elevada mortalidad en estos pacientes.

Resumen

Los inhibidores de puntos de control inmunitario han incrementado su uso por sus resultados favorables, aunque conllevan riesgos inmunomediados graves como el síndrome Triple M. Presentamos el caso de un varón de 72 años con melanoma tratado con pembrolizumab. Dos semanas tras la primera dosis desarrolló mialgias intensas y ptosis bilateral, precisando ingreso hospitalario. Durante la plasmaféresis presentó síncope con aleteo auricular y bloqueo auriculoventricular completo, requiriendo marcapasos temporal, completando la tríada diagnóstica. Pese a la escasa evidencia disponible, el tratamiento con efgartigimod se asoció a una evolución favorable, sugiriendo su potencial utilidad en el síndrome Triple M.

Introducción

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) han transformado el abordaje terapéutico de múltiples neoplasias, con un uso creciente en la práctica clínica debido a su impacto favorable

en la supervivencia. No obstante, su mecanismo de acción conlleva el riesgo de eventos adversos inmunomediados, entre los que destacan las complicaciones neuromusculares y cardíacas potencialmente graves. Dentro de este espectro, el síndrome de superposición de miastenia gravis, miositis y miocarditis –conocido como síndrome Triple M– constituye una entidad infrecuente, pero de elevada morbimortalidad, caracterizada por un inicio precoz tras la exposición al ICI y una evolución clínica frecuentemente fulminante.

El manejo del síndrome Triple M supone un reto terapéutico, ya que muchos pacientes presentan formas graves o refractarias a los tratamientos inmunosupresores convencionales, incluyendo corticoides a altas dosis, inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis. En los últimos años, la aparición de terapias dirigidas como efgartigimod, un antagonista del receptor Fc neonatal, que actúa mediante bloqueo competitivo del mismo, impidiendo el reciclaje fisiológico de IgG facilitando la degradación lisosomal, abriendo nuevas perspectivas en el tratamiento de la miastenia gravis mediada por anticuerpos de receptor de acetilcolina, si bien la evidencia sobre su uso en el contexto de toxicidad inmunomediada por ICI es aún muy limitada.

En este contexto, presentamos el caso de un varón de 72 años con melanoma tratado con pembrolizumab que desarrolló de forma precoz un síndrome Triple M, que mostró una evolución clínica favorable tras un abordaje terapéutico escalonado que incluyó efgartigimod. Este caso aporta evidencia clínica adicional que invita a considerar esta estrategia terapéutica como una opción potencial en pacientes seleccionados con síndrome Triple M.

Descripción del caso clínico

Anamnesis

Varón de 72 años, en seguimiento por Oncología por melanoma talón izquierdo. Intervenido por primera vez en 2012, con múltiples recidivas y nuevas cirugías 2015, 2017, la última en junio de 2024. Por progresión de la enfermedad se decide tratamiento con Pembrolizumab, dosis el pasado 6 de agosto. El paciente refiere el lunes 19 de agosto que, tras ejercicio intenso comienza por la noche con mialgias intensas presentando dificultad para la deambulación por dichas mialgias. Al día siguiente comenzó con ptosis en ojo izquierdo, haciéndose la ptosis bilateral al día siguiente. Niega diplopía. Sí asocia disfagia leve, niega disnea, pero voz gangosa y precisa oxigenoterapia.

Exploración física

Limitación con ambos ojos en supravversión de la mirada, pero niega diplopía en ninguna de las versiones oculares. Debilidad sutil cintura escapular 4+/5 de forma global. En miembros inferiores debilidad de predominio proximal, 4/5 de forma global, simétrico. No déficit sensitivo. ROTS ++/++++ MS izquierdo. Hipoactivos bicipital y estilorradiaral derecho, rotulianos y aquíleos. Fatigabilidad + con cierre orbicular repetido, oclusión completa de párpados que requiere ayuda manual para abrirlos. Debilidad cervical, hace solo 5 repeticiones por uso de musculatura accesoria y empeoramiento de la disnea.

Pruebas complementarias

- Bioquímica con autoanticuerpos:
TNT 249 > 226 > 211, CPK 9115 > 6231, AntiAChR 9,22. Antititina positivos. AntiMuSK, anti-LRP4 y antirianodina negativos.
- ENG/EMG 29/8/24:
 - EMG con actividad irritativa y descargas repetitivas de alta frecuencia en deltoides, bíceps braquial e iliopsoas derechos. En deltoides y bíceps se observan PUM de características miopáticas con reclutamiento precoz. Hallazgos compatibles con miopatía inflamatoria (miositis) de predominio proximal.
 - Estimulación nerviosa repetitiva de nervio facial izquierdo en el que no se recoge actividad decremental interpotenciales 1-4/5 en relación con posible disfunción de placa motora. Tras esfuerzo voluntario de un minuto, hay caída de amplitud de todos los potenciales; hallazgo presente por agotamiento en casos de miopatía. No se realiza estimulación a alta frecuencia por marcapasos.
 - ENG de EEII muestra una polineuropatía axonal sensitivo-motora de distribución distal y simétrica de grado intenso. Posible contexto metabólico (DM2), sobre todo por el compromiso sensitivo. Sin embargo, la intensa afectación en estudios de conducción nerviosa motora impresiona estar relacionada el cuadro principal de tipo miopático.
- ENG/EMG 27/9/24: patrón miopático, con cierto grado de cronicidad con mayor afectación a nivel de cintura pelviana y escapular, sin signos de actividad aguda irritativa como en estudio previo, es decir, mínima mejoría, aunque persistiendo de manera conjunta signos de polineuropatía sensitivo-motora axonal.

Diagnóstico

Síndrome de solapamiento Triple M (miastenia gravis generalizada-miositis-miocarditis) en relación con tratamiento inhibidor del *check-point* inmunitario (antiPDL1, Pembrolizumab) en paciente con melanoma talón izquierdo.

Tratamiento

En tratamiento inicial con metilprednisolona 1,5 mg/kg/día y tacrolimus, iniciándose plasmaféresis (7 sesiones desde 22/8). Presenta curso complicado con *flutter* y BAV completo (cardioversión y marcapasos transitorio), insuficiencia respiratoria con ingreso en UCI, IOT y aumento de corticoides a bolos de 1 g. Tacrolimus y ciclosporina se suspenden por bicitopenia; se realiza traqueostomía (11/9) con posterior decanulación (30/10). Tras finalizar PF (5/9) se administran dos tandas de IGIV y se inicia efgartigimod por anticuerpos antiRACH positivos.

Evolución

Desde la administración de efgartigimod presenta evolución clínica favorable. Desde la última revisión en consulta está corriendo a diario unos 200 metros, cosa que antes no podía realizar, y posteriormente se da un paseo de unos 2 kilómetros (se da la vuelta al pueblo entero). Está haciendo actividad física en casa: hace bicicleta estática (unos 20 km diarios), ejercicios con gomas y ejercicios de prensión de manos. Disfonía secundaria a IOT, pendiente de revisar este viernes en Unidad de Voz en conjunto con ORL. No disfagia, realizando dieta normal. No ptosis ni diplopía.

Discusión

El síndrome Triple M asociado a inhibidores de puntos de control inmunitario representa una entidad infrecuente, pero de elevada gravedad, con un curso a menudo fulminante y respuesta limitada a las terapias inmunosupresoras convencionales. En nuestro caso, pese a un manejo intensivo con corticoides, plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas, la evolución inicial fue tórpida y complicada por afectación cardíaca y respiratoria grave. La introducción de efgartigimod, dirigido a la reducción de IgG patogénicas, mediante el bloqueo competitivo de FcRn en los endosomas, se asoció a una mejoría clínica sostenida, especialmente en el componente miasténico. Estos hallazgos apoyan el papel potencial de efgartigimod como alternativa terapéutica en pacientes seleccionados con síndrome Triple M y miastenia gravis generalizada, si bien son necesarios más estudios para definir su eficacia y seguridad en este contexto.

Puntos clave del caso clínico

Tras el inicio de efgartigimod el paciente presentó una notable mejoría clínica pudiendo considerarse una alternativa terapéutica para la miastenia gravis generalizada en el síndrome Triple M.

Referencias bibliográficas

1. Baptista C, Margarido I, Bizarro R, Franco FP, Faria A. Triple M Overlap Syndrome: Myocarditis, myositis and myasthenia gravis after a single administration of pembrolizumab. *Cureus*. 2025; 17(1).
2. García Estévez DA, Pardo Fernández J. Miastenia gravis. Actualización diagnóstica y terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2023; 161(3):119-27.
3. Lipe DN, Qdaisat A, Krishnamani PP, Nguyen TD, Chaftari P, El Messiri N, Srinivasan, A, Galvis-Carvajal E, Reyes-Gibby CC, Wattana MK. Myocarditis, Myositis, and Myasthenia Gravis Overlap Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Diagnostics* 2024, 14, 1794. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14161794>.

CASO CLÍNICO 11

EVOLUCIÓN PROLONGADA DE MIASTENIA GRAVIS ACHR-POSITIVA REFRACTARIA Y RESPUESTA CLÍNICA A EFGARTIGIMOD SUBCUTÁNEO: A PROPÓSITO DE UN CASO

María Gallego Prieto

Hospital Universitario de Burgos

Objetivo

Comprender el manejo diagnóstico y terapéutico de la miastenia gravis generalizada refractaria, valorar el papel de los inhibidores del FcRn en pacientes con control insuficiente pese a múltiples líneas convencionales y reconocer la utilidad de escalas estandarizadas en la toma de decisiones.

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 26 años con miastenia gravis AChR-positiva con evolución fluctuante desde la adolescencia y varias crisis miasténicas, sometida a timectomía y tratamiento intensivo con corticoides, piridostigmina, inmunoglobulinas, plasmaféresis, azatioprina y posteriormente micofenolato. Pese a dichos tratamientos, la paciente continuó presentando síntomas severos y episodios de empeoramiento. A partir de 2025 se decide por tanto inicio de tratamiento con efgartigimod subcutáneo en ciclos con mejorías rápidas (MG-ADL 0) pese a algún empeoramiento sintomático que requirió ajuste de los ciclos.

Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos, principalmente contra el receptor de acetilcolina (AChR) en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular, lo que provoca debilidad muscular fluctuante y fatigabilidad, con afectación frecuente de musculatura ocular, bulbar, axial y respiratoria. El diagnóstico se basa en la clínica y la detección de autoanticuerpos específicos. Aunque el manejo con corticoides, anticolinesterásicos e inmunosupresores logra buen control en un gran porcentaje de pacientes, hasta un 15 % no responderá a dichas terapias. En este contexto cobran importancia los inhibidores del receptor neonatal de FC (FcRn) como efgartigimod, aprobado para el tratamiento de la miastenia gravis generalizada

en adultos positivos para anticuerpos antiAChR. Su mecanismo consiste en bloquear el FcRn, lo que acelera la degradación de IgG, incluyendo los autoanticuerpos patogénicos, reduciendo de esta forma la actividad autoinmune.

Descripción del caso clínico

Anamnesis

Mujer de 26 años con MG generalizada seropositiva de evolución prolongada. Desde los primeros años cursó con fluctuaciones a nivel ocular, bulbar y de musculatura proximal, requiriendo varios ciclos de inmunoglobulinas, plasmaféresis y ajuste repetido de corticoides. Fue sometida además a timentomía. Entre 2022 y 2024 presentó hasta 3 episodios de crisis miasténica, desencadenados fundamentalmente por infecciones respiratorias o situaciones de estrés fisiológico (embarazo, puerperio). A pesar de recibir azatioprina y micofenolato a dosis adecuadas durante un periodo de tiempo suficiente, no se logró remisión mantenida. Además presentaba siempre empeoramiento clínico al tratar de descender dosis de corticoides por debajo de 30 mg. En diciembre de 2024 y enero de 2025 sufrió un empeoramiento progresivo que cursó con debilidad axial, bulbar y ocular, alcanzando MG-ADL 9 y requiriendo ingreso por crisis miasténica asociada a infección respiratoria. Una vez lograda la estabilización clínica se reevaluó el perfil terapéutico.

Exploración física

Previo al inicio de terapias dirigidas destacaban: ptosis moderada de predominio izquierdo fluctuante, no diplopía, fatigabilidad orbicular leve, voz ligeramente nasal, sin dificultad para masticar, tragar o respirar. Balance muscular conservado en EEES y a nivel cervical, debilidad en flexión de cadera 4/5. Sensibilidad conservada. Marcha sin apoyos. MGCS 8.

Pruebas complementarias

- Anticuerpos antiAChR positivos.
- Estimulación repetitiva con decremento >10 %.
- TC/RM tórax: restos tímicos compatibles con cambios postquirúrgicos.
- Estudios de función respiratoria normales fuera de exacerbaciones.

Diagnóstico

MG generalizada AChR-positiva refractaria con varias crisis miasténicas y ausencia de control con terapias convencionales.

Tratamiento

Dada la intensidad y recurrencia de los síntomas, la corticodependencia, la falta de respuesta a inmunosupresores y los repetidos episodios de exacerbación se inició tratamiento con efgartigimod subcutáneo en ciclos de 4 dosis semanales.

- Ciclo 1 (marzo de 2025): mejoría rápida y marcada, alcanzando MG-ADL 0 en semanas.
- Ciclo 2 (julio de 2025): administrado 14 semanas después de la primera, nuevamente con buena respuesta.
- Ciclo 3 (octubre-noviembre de 2025): tras reaparición gradual de disartria y fatigabilidad. Los ciclos se realizaban cuando la MGADL aumentaba en 2 puntos en ítems con repercusión funcional.

El resto de tratamiento de base incluyó micofenolato y corticoides en descenso progresivo hasta su final retirada, reduciendo además la necesidad de piridostigmina.

Evolución

La paciente presentó buena respuesta a los ciclos administrados de efgartigimod (MG-ADL 0-1, desaparición de ptosis y síntomas bulbares), pese a posterior recurrencia progresiva leve de sintomatología (MD-ADL 2-3) pasadas 9-14 semanas tras cada ciclo.

Muy buena tolerancia: únicamente dermatitis perioral leve y hematomas ocasionales. En la actualidad continúa bajo seguimiento, con reducción de corticoides y estabilidad funcional entre ciclos.

Discusión

Este caso es un ejemplo de paciente con MG refractaria: enfermedad AChR-positiva de años de evolución con fluctuaciones, varias crisis miasténicas con necesidad de terapias de rescate y falta de respuesta a inmunosupresores (azatioprina y micofenolato) pese a dosis medias-altas de corticoides.

La selección de efgartigimod se basó por tanto en:

- Mejoría significativa y rápida en la puntuación MG-ADL.
- Perfil de seguridad favorable con eventos adversos leves (cefalea, reacciones locales) e incidencia de eventos graves muy baja.
- Permite reducir la carga terapéutica en miastenia gravis refractaria.
- Impacto importante en calidad de vida tras años de elevada carga sintomática y varias hospitalizaciones.

Puntos clave del caso clínico

1. MG AChR-positiva con evolución prolongada, fluctuante y marcada por varias crisis.
2. Refractoriedad demostrada a corticoides, azatioprina y micofenolato.
3. Introducción de efgartigimod subcutáneo con buena respuesta.
4. Patrón cíclico de recaída que permite individualizar el intervalo entre ciclos (9-14 semanas).
5. Reducción gradual de corticoides y mejoría sostenida de la calidad de vida.
6. Caso representativo del papel de terapias dirigidas en MG refractaria en la práctica clínica real.

Referencias bibliográficas

1. Blair HA. Efgartigimod: A Review in Generalised Myasthenia Gravis. *Drugs*. 1 de noviembre de 2024;84(11):1463-74.
2. Heo YA. Efgartigimod: First Approval. *Drugs*. 1 de febrero de 2022;82(3):341-8.
3. Silvestri NJ. Individualized Dosing of Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis: Clinical Experience at a Single Center. *Muscle & Nerve*. 2025;71(3):422-8.
4. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 29 de diciembre de 2016;375(26):2570-81.
5. Cheng JJ, Wang FQ, Dai ZY, Wang XW, Wang Y. The efficacy and safety of efgartigimod for refractory myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 20 de agosto de 2025;30(1):775.

CASO CLÍNICO 12

REACCIÓN CUTÁNEA TARDÍA A EFGARTIGIMOD SUBCUTÁNEO EN MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA ANTIACHR+

Inés Benítez del Castillo del Río
Ana Molina García
Ana Pinel González
Hospital Universitario de Getafe

Objetivo del aprendizaje

- Reconocer la hipersensibilidad cutánea tardía asociada a tratamientos dirigidos en miastenia gravis (p. ej., inhibidores del receptor Fc neonatal [FcRn]).
- Revisar el abordaje clínico de una reacción adversa que obliga a suspender un fármaco eficaz: tratamiento sintomático, valoración por Alergología y decisión sobre reexposición.
- Subrayar la importancia de notificar sospechas de reacciones adversas en terapias de reciente incorporación, por la limitada experiencia postcomercialización.

Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 22 años con miastenia gravis generalizada seropositiva para AChR, con afectación predominantemente bulbar, en seguimiento por recaídas asociadas a la reducción de corticoides. Tras timectomía y fracaso/intolerancia a inmunosupresores convencionales (azatioprina y micofenolato), sufrió una reagudización en 2025 con afectación ocular y cervical, que precisó inmunoglobulina intravenosa y optimización de prednisona. Dada la persistencia de actividad clínica y la necesidad de opciones ahorradoras de esteroides, se inició efgartigimod subcutáneo en ciclos. La respuesta clínica inicial fue muy favorable, con reducción evidente de la fatigabilidad y mejoría funcional; sin embargo, apareció una reacción cutánea tardía con placas eritematosas bilaterales de gran tamaño, compatible con hipersensibilidad relacionada con el fármaco. Se pautó tratamiento sintomático (antihistamínico y corticoide tópico) y valoración por Alergología, decidiéndose la suspensión y evitar reexposición. Ante la necesidad

de mantener control de la enfermedad se planteó tratamiento alternativo con ravulizumab, inhibidor del complemento C5 por vía intravenosa. Este caso ilustra el balance riesgo-beneficio de terapias dirigidas altamente eficaces y la relevancia de la farmacovigilancia activa, especialmente cuando la experiencia clínica acumulada es limitada.

Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune de la unión neuromuscular, caracterizada por fatigabilidad y debilidad fluctuante. En la MG antiAChR+, los tratamientos clásicos incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa, corticoides e inmunosupresores. En los últimos años se han incorporado terapias dirigidas, como los inhibidores de FcRn (que reducen IgG patógenas) y los inhibidores del complemento terminal (C5), con beneficios clínicos rápidos en pacientes con control insuficiente. Como sucede con cualquier innovación terapéutica, la caracterización de reacciones adversas poco frecuentes depende en gran medida de la notificación en vida real.

Descripción del caso clínico

Anamnesis

Mujer de 22 años con miastenia gravis generalizada seropositiva. Antecedentes de timentomía (finales de 2021) sin timoma y sin hiperplasia tímica en anatomía patológica. Tratada con prednisona y piridostigmina. Recibió azatioprina, suspendida por efectos adversos (elevación de transaminasas y dolor abdominal), y posteriormente micofenolato en dosis terapéuticas sin control clínico adecuado. En 2025 presentó empeoramiento miasténico con afectación ocular y cervical, y predominio bulbar, asociado a anemia ferropénica.

Exploración física

Antes de iniciar efgartigimod: MG-ADL 5 por balbuceo o nasal ocasional, se fatiga con sólidos y caída de párpados constante.

Después de tratamiento con efgartigimod: MG-ADL 1 por ptosis.

Lesión evolutivamente de primeros días a segunda semana (**Figuras 1-4**).



Figura 1

Figura 2

Figura 3

Figura 4

Pruebas complementarias

- Serología: anticuerpos antirreceptor de acetilcolina elevados (17,40 nmol/l; valor de referencia < 0,70). Anticuerpos antimúsculo estriado positivos.
- Estimulación repetitiva sin hallazgos significativos en registros disponibles.
- Imagen: resonancia magnética torácica sin evidencias de timoma; anatomía patológica de timentomía con restos tímicos en involución adiposa, sin hiperplasia ni neoplasia.

Diagnóstico

- Miastenia gravis generalizada antiAChR+ (MGFA IIIb en informes clínicos), con reagudización en 2025 pese a inmunosupresión convencional, por lo que se inició efgartigimod.

- Sospecha de reacción adversa medicamentosa cutánea tardía asociada a efgartigimod subcutáneo. Se realiza cambio de tratamiento a ravulizumab.

Tratamiento

Durante la recaída se administró IgG (3 días) y se ajustó prednisona, manteniendo micofenolato y piridostigmina. Ante control insuficiente y fracaso/intolerancia de inmunosupresores, se inició efgartigimod subcutáneo en ciclos (1 g semanal durante 4 semanas, con descanso posterior).

Tras la aparición de lesiones cutáneas eritematosas bilaterales (aprox. 10 x 4 cm) se indicó tratamiento con dexclorfeniramina y corticoide tópico, y se derivó a Alergología. Se decidió suspender el fármaco y evitar reexposición. Dada la necesidad de un tratamiento dirigido alternativo, se valoró un inhibidor del complemento C5 por vía intravenosa (ravulizumab), con revisión del estado vacunal frente a meningococo y coordinación con Medicina Preventiva.

Evolución

La evolución de las lesiones fue favorable con tratamiento sintomático, sin compromiso sistémico. Tras ello, se inició ravulizumab, dado su mecanismo de acción diferente y ausencia de administración por vía subcutánea, con contacto previo con Medicina Preventiva para confirmar la correcta vacunación para el meningococo. Con dicho tratamiento se encuentra estable clínicamente, con discreta mejoría de la sintomatología ocular y fatigabilidad.

Discusión

Los inhibidores de FcRn, como efgartigimod, reducen los niveles circulantes de IgG, incluyendo autoanticuerpos patógenos, y han demostrado eficacia clínica en MG generalizada antiAChR+. En ensayos y fichas técnicas se describen reacciones de hipersensibilidad, incluidas erupción cutánea y urticaria, que pueden ocurrir desde la administración hasta varias semanas después. En la formulación subcutánea, las reacciones locales en el punto de inyección son frecuentes y suelen ser leves a moderadas. En nuestro caso, la aparición de placas eritematosas de gran tamaño y la consideración de hipersensibilidad tardía motivaron la suspensión definitiva, decisión clínicamente razonable cuando el balance entre beneficio y seguridad, la ausencia de experiencia individual previa y la disponibilidad de alternativas así lo aconsejan.

El cambio a un inhibidor del complemento C5 por vía intravenosa permitió mantener una estrategia dirigida evitando la vía subcutánea en la fase inicial. Estos fármacos requieren medidas de prevención de infección meningocócica y una vigilancia estrecha.

Finalmente, este caso subraya el valor de la farmacovigilancia activa. La notificación temprana y detallada de sospechas de reacciones adversas contribuye a detectar señales de seguridad, caracterizar fenotipos de hipersensibilidad y optimizar recomendaciones clínicas y regulatorias, especialmente en terapias nuevas con menor volumen de exposición poblacional. Compartir estos eventos ayuda a que futuros pacientes puedan beneficiarse de tratamientos muy eficaces con un marco de seguridad cada vez mejor definido.

Puntos clave del caso clínico

1. En MG generalizada antiAChR+ refractaria o con necesidad de ahorro de corticoides, las terapias dirigidas (FcRn y complemento) ofrecen respuesta rápida y clínicamente significativa.
2. Las reacciones de hipersensibilidad a efgartigimod pueden ser tardías; en formulación subcutánea, las reacciones en el punto de inyección son frecuentes y deben monitorizarse.
3. Una reacción adversa puede obligar a retirar un fármaco muy eficaz: conviene documentar gravedad, temporalidad y tratamiento, y valorar Alergología antes de cualquier reexposición.
4. En terapias nuevas, la notificación a farmacovigilancia es esencial para ampliar el conocimiento de seguridad en vida real.

Referencias bibliográficas

1. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021;96(3):114-122.
2. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):526-536.
3. U.S. Food and Drug Administration. VYVGART (efgartigimod alfa-fcab) label. FDA; 2024.
4. Vu T, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evidence*. 2022.
5. Kang C. Ravulizumab: A Review in Generalised Myasthenia Gravis. *Drugs*. 2023.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (NotificaRAM). 2025.

CASO CLÍNICO 13

ZILUCOPLAN EN MIASTENIA GRAVIS REFRACTARIA: CASO DE UNA CRISIS MIASTÉNICA DE DEBUT ASOCIADA A TIMOMA INVASIVO Y PARSONAGE-TURNER BILATERAL

María Marín Rubio

Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona

Objetivo del aprendizaje

Revisar el abordaje diagnóstico y terapéutico de la miastenia gravis de debut grave, especialmente cuando se presenta en forma de crisis miasténica con afectación bulbar y respiratoria. Hay que destacar la importancia de una evaluación etiológica exhaustiva ante la presencia de manifestaciones neurológicas concomitantes, que potencialmente pueden ser un factor de confusión y pueden interpretarse erróneamente como progresión de la enfermedad o falta de respuesta al tratamiento. Es importante analizar la toma de decisiones terapéuticas individualizadas en escenarios clínicos complejos, incluyendo situaciones en las que la inmunosupresión convencional está limitada por toxicidad y el papel de las terapias dirigidas en este escenario.

Resumen

Varón de 51 años con antecedentes de hepatitis tóxica por azatioprina y masa mediastínica calcificada a estudio, que debuta con crisis miasténica en forma de insuficiencia respiratoria hipercápnica grave, clínica de predominio bulbar y debilidad focal en musculatura proximal y escapular de miembros superiores, que se orienta como miastenia gravis seropositiva antirreceptor de acetilcolina asociada a timoma invasivo. En este paciente, si bien la miastenia gravis explica la debilidad fatigable de predominio ocular y bulbar, el patrón de debilidad en extremidades superiores, de predominio proximal y escapular y asociado a atrofia interósea, no es concordante. Por todo ello, se amplía el estudio mediante RMN de plexo braquial, que confirma la presencia de

una plexitis braquial bilateral, con signos de denervación aguda y atrofia muscular. Se amplía el estudio para filiar la etiología de esta plexitis, evidenciando IgG antiVHE, los cuales no estaban presentes en serologías previas, que podrían haber actuado como desencadenante de la misma. No obstante, en el diagnóstico diferencial se contempla también la posibilidad de una plexitis, idiopática o paraneoplásica, en el contexto de un paciente con timoma invasivo. Respecto al tratamiento, la respuesta inicial fue limitada a pesar de tres ciclos de inmunoglobulinas intravenosas y corticoterapia, por lo que se inicia a continuación inmunosupresión con micofenolato. Se valora la introducción de azatioprina como segundo inmunosupresor, si bien es descartada por su potencial hepatotóxico. Ante una respuesta clínica insuficiente y de progresión lenta, se decide una escalada terapéutica precoz a zilucoplan, observándose una mejoría clínica y respiratoria significativa (MG-ADL 12 → 2).

Introducción

La miastenia gravis asociada a timoma invasivo suele presentar formas más graves, con mayor riesgo de crisis miasténica, afectación bulbar y respiratoria. Las nuevas terapias, como los inhibidores del complemento o los inhibidores del FcRn, ofrecen alternativas eficaces en pacientes refractarios a los tratamientos convencionales o con mala tolerancia a los mismos. En casos clínicos complejos, de progresión rápida y respuesta limitada y lenta al tratamiento convencional, su uso puede estar justificado incluso aunque no se cumplan de forma estricta los criterios actuales de financiación. Además, existen pacientes con contraindicaciones para determinados fármacos inmunosupresores clásicos (hepatopatía, infecciones, toxicidad previa u otras comorbilidades), lo que limita las opciones terapéuticas, justificando así la escalada precoz a este tipo de terapias dirigidas.

Descripción del caso clínico

Anamnesis

Varón de 51 años con antecedentes de hepatitis colestásica tóxica secundaria a azitromicina y masa mediastínica calcificada estable desde hace 5 años, que consulta por clínica de 15 días de evolución de disnea progresiva, debilidad generalizada, fatigabilidad, disfonía y disfagia a sólidos y líquidos. Refiere empeoramiento marcado de la disnea en decúbito en la última semana y pérdida ponderal de 10-12 kg de un año de evolución. A su llegada, presenta insuficiencia respiratoria hipercápnica precisando ventilación mecánica no invasiva (VMNI).

Exploración física

Saturación del 95 % con FiO₂ del 35 % con expansión torácica reducida, especialmente en región diafragmática. A nivel neurológico destaca voz nasal fatigable, con disartria leve, sin ptosis ni diplopía en reposo ni fatiga. No se aprecian fasciculaciones y los reflejos son normales. La fuerza muestra debilidad proximal significativa de forma espontánea con deltoides 3/5 y psoas 4/5, mientras que la musculatura distal se encuentra preservada. Puntúa en escala MG-ADL 2+1+1+3+3+1+1+0=12.

Pruebas complementarias

Se realiza analítica con antiAChR 106,92 UI positivos y antiMuSK negativos. El PET-TC muestra actividad metabólica compatible con timoma. Durante el ingreso se realizan dos electromiogra-

fías: en la primera EMG, al ingreso, se evidencian signos agudos de denervación en territorios cervicales y lumbares, con un patrón atípico para miastenia gravis. En la segunda, realizada tras la estabilización clínica y el inicio de la inmunoterapia, muestra resolución de los hallazgos previamente descritos. La RMN mediastínica es compatible con timoma invasivo Masaoka-Koga III con probable infiltración pericárdica. Ante la discordancia entre la afectación clínica proximal persistente y los hallazgos de la electromiografía, se amplía el estudio con RMN del plexo braquial, que confirma una afectación inflamatoria bilateral y simétrica del plexo braquial con signos de denervación aguda.

Diagnóstico

Miastenia gravis generalizada seropositiva, debut en crisis miasténica (MGFA IVb). Timoma invasivo Masaoka-Koga III. Plexitis braquial bilateral inflamatoria tipo Parsonage-Turner (etiología postinfecciosa por VHE, paraneoplásica o idiopática).

Tratamiento

Soporte inicial con VMNI ante IR hipercápnica, con colocación de sonda nasogástrica por disfagia grave. Tratamiento sintomático con piridostigmina 60 mg cada 8 horas. El paciente recibió tres ciclos de IgIV: dos ciclos de cinco días, separados por tres semanas, y un tercer ciclo de cinco días administrado cuatro semanas después. Posteriormente, se realiza una optimización del tratamiento inmunosupresor con aumento controlado de prednisona respecto a la dosis que recibía por su antecedente hepático. Después de 15 días se añade inmunosupresión de mantenimiento con inicio de micofenolato mofetil como fármaco ahorrador de corticoides para estabilización a medio y largo plazo. A las 15 semanas del debut clínico, con ausencia de mejora, se decide iniciar terapia dirigida con zilucoplan 23 mg subcutáneo diario debido a dependencia de VMNI aún con el tratamiento previo. Queda pendiente el tratamiento del timoma invasivo a la espera de la estabilización clínica.

Evolución

- En planta de Neurología: tras el inicio de zilucoplan, el paciente muestra una recuperación progresiva y clínicamente significativa en las primeras 2 semanas. La disfagia se resuelve por completo, permitiendo nuevamente una alimentación oral sin restricciones y sin evidencia de aspiración. La fonación mejora de forma notable, aunque persiste una ligera voz nasal residual. La fuerza proximal mejora, con flexión cervical 4+, extensión cervical 5. Debilidad proximal de cinturas 4/4 deltoides y psoas. MG-ADL1+0+0+1+1+0+1+1=5.
- Última revisión en consultas externas Neuromuscular (26 días post-alta): persiste una voz nasal leve, con fatigabilidad detectable en el habla prolongada, así como una tos aún algo persistente pero más efectiva. La fuerza proximal mejora, aunque los deltoides continúan en 3/5 bilateral, manteniéndose el resto de la musculatura proximal y distal en 5/5. La marcha es independiente, con buen control y menor sensación subjetiva de agotamiento. Escala MG-ADL 1+0+0+0+1+0+0+0: 2.
- Tratamiento actual: micofenolato 500 mg/12 h. Zilucoplan 23 mg/día. Prednisona: 10/10 mg en reducción progresiva. Piridostigmina ½ comprimido x 3/día. Suplementación cálcica y vitamina D.

Discusión

La miastenia gravis asociada a timoma suele presentar formas más graves y refractarias con mayor riesgo de crisis miasténica. En este caso, el debut en forma de crisis miasténica con compromiso respiratorio y disfunción diafragmática condicionó la necesidad de soporte ventilatorio precoz. Un aspecto diferencial y de especial relevancia fue la coexistencia de una plexitis braquial bilateral, hallazgo excepcional en este contexto. El patrón clínico de debilidad proximal y escapular, junto con los hallazgos en la resonancia magnética del plexo braquial, permitió identificar un trastorno neuropático adicional al trastorno de la unión neuromuscular. Esta asociación sugiere la coexistencia de mecanismos inmunomediados sistémicos, posiblemente de origen paraneoplásico o postinfeccioso, que pueden actuar como factores de confusión y simular una mala respuesta al tratamiento de la miastenia gravis.

La presencia de un timoma invasivo, subtipo asociado a peor pronóstico, añadió complejidad al manejo clínico y obligó a priorizar la estabilización antes del abordaje quirúrgico. A pesar del tratamiento intensivo con inmunoglobulinas intravenosas y doble inmunosupresión, persistió afectación respiratoria significativa. En este contexto, la introducción de zilucoplan, aunque esté fuera de los criterios estrictos de financiación, resultó clínicamente justificada y permitió una mejoría rápida y sostenida, facilitando la reducción de corticoides y la planificación de la timectomía en condiciones más seguras.

Puntos clave del caso clínico

La miastenia gravis asociada a timoma suele cursar con formas más graves y refractarias, con mayor riesgo de crisis miasténica y afectación bulbar y respiratoria. La presencia de una debilidad proximal atípica o discordante conduce a sospechar la coexistencia de procesos neurológicos adicionales que pueden llevar a una confusión en la valoración de la respuesta al tratamiento. En este contexto clínico grave y complejo, especialmente cuando existen limitaciones para el uso de inmunosupresión convencional, las terapias dirigidas como zilucoplan pueden desempeñar un papel clave en la estabilización clínica, la mejoría funcional y la optimización del manejo terapéutico global del paciente.

Bibliografía

1. Marini S, Erra C, Fionda L, Falso S, Rossini E, Habetswallner F, et al. Complement inhibitor therapy in thymoma-associated myasthenia gravis: a real-world experience. *Frontiers in Immunology*. 2025;16: N/A-N/A. doi:10.3389/fimmu.2025.1562419 Frontiers+1
2. Di Martino G, Rini N, Bonaventura A, Trovato M, Maccora S, Lima SM, La Seta C, Brighina F, Di Stefano V. Complement Inhibitors in Generalized Myasthenia Gravis: Comparison of Administration Schedules, Efficacy, and Safety. *J Clin Med*. 2025;14(22):8205. doi:10.3390/jcm14228205 MDPI
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Zilucoplán (Zilbrysq®). 17 junio 2024. cofguadalajara.es

4. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Protocolo de tratamiento para la Miastenia Gravis generalizada con anticuerpos antiAChR+. 2024.
5. UCB Pharma. Zilbrysq® (Zilucoplán), nueva opción terapéutica para la MGg en adultos. Nota de prensa 2024.
6. Blum TG, Misch D, Kollmeier J, Thiel S, Bauer TT. Autoimmune disorders and paraneoplastic syndromes in thymoma. *J Thorac Dis* [Internet]. 2020;12(12):7571-90.
7. Mendoza-López C, López-López P, Atienza-Ayala S, Rivero-Juárez A, Benito R. Parsonage-Turner syndrome associated with hepatitis E infection in immunocompetent patients. *Virus Res* [Internet]. 2020;290(198165):198165.

CASO CLÍNICO 14

CONFIANZA E INNOVACIÓN. LA IMPORTANCIA DE LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE Y LA EXPERIENCIA DEL ROZANOLIXIZUMAB EN MIASTENIA GRAVIS MUSK +

Andrea Guerra Huelves
Daniel López de Mota Sánchez
Servicio Neurología HUFJD, Madrid

Objetivo del aprendizaje

Mostrar la necesidad de mantener una adecuada relación médico-paciente y del desarrollo de nuevas moléculas y tratamientos efectivos para la miastenia gravis por anticuerpos antiMuSK.

Resumen

Varón de 63 años con comorbilidades, en seguimiento por miastenia gravis generalizada con anticuerpos antiMuSK positivos, que tras veinte años en remisión clínica presenta reagudización de la enfermedad con clínica predominantemente ocular, bulbar y respiratoria. Realiza seguimiento y toma de medicación errática confundiendo con frecuencia la posología de mestinon e inmunosupresores orales. Tras detectar los fallos de medicación, relacionar efectos adversos y explicar el alto riesgo de nueva crisis, el paciente acepta actualizar la pauta vacunal y se inicia rituximab con buena respuesta clínica aunque incompleta, interrumpiéndose su administración al presentar un IAMCEST. Como alternativa, se inicia rozanolixizumab llegando a estadio de mínimas manifestaciones tras las dosis de carga.

Introducción

La miastenia gravis generalizada es un trastorno autoinmune heterogéneo caracterizado por una alteración de la transmisión neuromuscular mediada por anticuerpos. El objetivo terapéutico es,

al menos, el de mínimas manifestaciones clínicas para la preservación o recuperación de la calidad de vida del paciente. La terapia debe basarse en la edad, la patología tímica, el estado de los anticuerpos (antiAChR, antiMuSK, antiLRP4, MG seronegativa) y la actividad de la enfermedad basándose en la gravedad de los síntomas clínicos, duración, tendencia a la regresión, la clínica residual existente, fluctuaciones y la presencia de exacerbaciones y/o crisis miasténicas; sin olvidarnos de las comorbilidades. Por consiguiente, el manejo de pacientes con miastenia gravis requiere estrategias de tratamiento específicas y personalizadas.

Descripción del caso clínico

Anamnesis

Presentamos a un paciente varón de 63 años, intolerante a la piridostigmina (temblor), fumador, bebedor con antecedentes relevantes de HTA, DM tipo 2, SAOS y dermatocalasia. Taxista de profesión. Oriundo de Bulgaria donde es diagnosticado en 1987 de miastenia gravis generalizada con anticuerpos antiMuSK positivos evidenciados en estudio realizado posteriormente. Al diagnóstico se realizó timentomía e inicialmente asoció buena respuesta a piridostigmina y corticoterapia, permaneciendo durante los veinte años siguientes en remisión clínica.

A partir de 2013 comenzó a presentar de manera repetida episodios de: ptosis palpebral, diplopía, alteración de la deglución, disartria, disnea y fatiga. Pese a precisar altas dosis de corticoides no se consiguió remisión completa de la clínica, requiriendo ingresos hospitalarios, terapias de rescate con recambios plasmáticos y siendo los intentos de reducción de dosis de corticoides infructuosos. Además, el paciente realizó un seguimiento errático de las consultas y de la toma de medicación con fallos tanto por falta como por exceso de medicación pautada. También se realizó prueba con azatioprina sin éxito.

Finalmente, dada la necesidad de corticoterapia a altas dosis para alcanzar mejoría clínica parcial, así como comenzar a asociar efectos adversos relacionados con hiperglucemias que requirieron ingresos hospitalarios para su control, se decidió, una vez el paciente entendió su necesidad y confió en su potencial terapéutico, iniciar tratamiento con rituximab, con lo que el paciente mejoró de forma llamativa, pero solo llegó a recibir las dosis de carga y un ciclo de mantenimiento ya que, intercurrentemente, presentó un IAMCEST con disfunción severa del ventrículo izquierdo precisando angioplastia con colocación de stent.

Exploración física

En la exploración neurológica previa al inicio de rituximab destacaba: ptosis bilateral en reposo, diplopía sin restricción de los movimientos oculares y disartria rápidamente fatigables, así como debilidad de cintura escapular tras maniobras de fatigabilidad sin asociar otros hallazgos en el resto de la exploración.

Tras el inicio de rituximab únicamente presentaba una ligera voz nasal al contar hasta 30 tras una inspiración. No se observaba ptosis ni diplopía en reposo con fuerza general conservada sin fatigabilidad a ningún nivel. Sin embargo, tras la discontinuación del mismo empeoró nuevamente asociando: ptosis bilateral, empeoramiento de la clínica bulbar y respiratoria además de fatigabilidad de cintura pélvica.

Pruebas complementarias

Niveles de anticuerpos antiMuSK: octubre de 2019 → 1,03 U/ml. Mayo de 2023 (previo inicio de rituximab) → 1,92 U/ml. Noviembre de 2024 (tras inicio de rituximab) → 0,63 U/ml.

Diagnóstico

Miastenia gravis generalizada. MG FA IIIb con anticuerpos antiMuSK y actividad moderada. Corticodependencia, control sintomático subóptimo con primeras líneas de tratamiento. Contraindicada administración de rituximab por IAMCEST revascularizado reciente.

Tratamiento

Al encontrarse contraindicado rituximab por el riesgo de eventos cardiovasculares y al tratarse de un paciente con anticuerpos antiMuSK, se decidió iniciar rozanolixizumab por ser el único tratamiento aprobado hasta la fecha para este grupo de pacientes. Inicialmente se administraron 4 ml-560 mg por vía subcutánea, ajustada a peso ideal semanal durante 6 semanas. Tras ello, se decidió dar dosis de mantenimiento a la semana 13.

Evolución

Tras las primeras dosis de rozanolixizumab el paciente presenta únicamente disnea con el decúbito, lo cual impresiona en relación a su patología cardiorrespiratoria, quedando asintomático desde el punto de vista neurológico. Queda pendiente valorar los niveles de anticuerpos anti-MuSK, ya que rozanolixizumab ha demostrado la disminución de los mismos.

| EVOLUCIÓN CLÍNICA MEDIANTE LA ESCALA MG-ADL (MYASTHENIA GRAVIS-ACTIVITIES OF DAILY LIVING) | | | | | | | |
|--|------------|------------|----------------|------------|------------|-----------------|----------------|
| FECHA: | Abril 2024 | Julio 2024 | Diciembre 2024 | Junio 2025 | Julio 2025 | Septiembre 2025 | Diciembre 2025 |
| Hablar | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Masticar | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Tragar | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Respirar | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| Cepillarse los dientes o el pelo | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Levantarse de la silla | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Diplopía | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ptosis palpebral | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| PUNTUACIÓN TOTAL: | 13 | 6 | 4 | 3 | 7 | 0 | 0 |

Figura 1

Discusión

El presente caso ejemplifica la necesidad de realizar un seguimiento habitual en los pacientes con miastenia gravis para lo cual será importante construir una adecuada relación médico-paciente con el objetivo de conseguir una correcta adherencia terapéutica, mantener un régimen de tratamiento sin errores y evitar el abandono del seguimiento clínico; ya que como podemos ver, un paciente que durante años se encuentra en remisión clínica puede presentar reagudizaciones

con una evolución más tórpida y peor control que la que asoció al inicio de la enfermedad. Así mismo, el paciente requiere un manejo integral atendiendo a todas las comorbilidades, tanto presentes como las que puedan ir surgiendo en el futuro, ya que pueden condicionar el manejo y tratamiento. Por otro lado, este caso resalta la importancia de la investigación, el desarrollo de nuevas moléculas y dianas terapéuticas, así como de la actualización constante de los profesionales para disponer de un arsenal terapéutico lo suficientemente amplio como para poder garantizar el correcto control y manejo de nuestros pacientes. En nuestro caso, de no existir rozanolixizumab, habríamos alcanzado el techo terapéutico con rituximab, el cual no podríamos administrar por una comorbilidad importante. Además, se ha obtenido la remisión farmacológica en la cuarta dosis de carga de rozanolixizumab ajustado a peso ideal (y no al real, que es mayor de 100 kg), hito no conseguido tras un año de rituximab. Se plantea que es posible que haya pacientes que respondan mejor y más rápido a rozanolixizumab que a rituximab.

Puntos clave del caso clínico

Este caso muestra la importancia de que un paciente confíe en el profesional que guía su manejo terapéutico y a la vez resalta la relevancia del desarrollo y comercialización de nuevas moléculas que permitan tratar a pacientes con patologías menos frecuentes, como ocurre con rozanolixizumab y la miastenia gravis generalizada antiMuSK positivo, de manera que todo el esfuerzo de los profesionales del área de la salud esté dirigido hacia la búsqueda de la mejor calidad de vida posible del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Wiendl H, Abicht A, Chan A, Della Marina A, Hagenacker T, Hekmat K, et al. Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Ther Adv Neurol Disord.* 2023;16:17562864231213240. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/17562864231213240>
2. Gerischer L, Dokhani P, Hoffmann S, Meisel A. New and emerging biological therapies for myasthenia gravis: A focussed review for clinical decision-making. *BioDrugs.* 2025;39(2):185-213. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40259-024-00701-1>
3. Querol L, Gómez-Ballesteros R, Gutiérrez-Gutiérrez G, Ares A, Villaverde R, Reyes V, et al. Treatment preferences of neurologists in generalized myasthenia gravis: A conjoint analysis study. *Neurol Ther.* 2025;14(6):2345-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40120-025-00821-y>
4. AEMPS CIMA : Ficha técnica Rystiggo 140 mg/ml solución inyectable. Aemps.es. [citado el 12 de diciembre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231780001/FT_1231780001.html
5. AEMPS CIMA : Ficha técnica mabthera 500 mg concentrado para solución para perfusión. Aemps.es. [citado el 12 de diciembre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98067002/FT_98067002.html
6. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de rozanolixizumab (Rystiggo®) como complemento de la terapia estándar para el tratamiento de la miastenia gravis generalizada en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente a AChR o MuSK. 15 de octubre de 2024.

CASO CLÍNICO 15

MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA REFRACTARIA: NUNCA ES TARDE PARA MEJORAR

Rubén Loza Palacios
Miguel Herguijuela Paredes
Patricia Martínez de la Fuente
Ana Lara Pelayo Negro

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Objetivo del aprendizaje

Describir el papel de las terapias avanzadas en una paciente con miastenia gravis generalizada antiAChR+, de largo tiempo de evolución, con refractariedad a múltiples tratamientos convencionales.

Resumen

Mujer de 63 años con miastenia gravis antiAChR+ diagnosticada en 2011 con evolución clínica desfavorable, presentando múltiples ingresos hospitalarios por exacerbaciones miasténicas graves. Tras años de refractariedad a los inmunosupresores convencionales, se inició eculizumab con respuesta inicial excelente, pero con pérdida progresiva de eficacia y fracaso posterior a ravulizumab.

En 2024 se introdujo efgartigimod, logrando por primera vez un estado de manifestaciones mínimas y una reducción en el número de crisis, ingresos y días de hospitalización. Este caso refleja la complejidad del manejo de la miastenia gravis refractaria y muestra cómo las terapias avanzadas pueden aportar un beneficio clínico en pacientes con enfermedad prolongada y múltiples líneas previas de tratamiento.

Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune caracterizada por debilidad fluctuante y fatigabilidad secundaria a alteración de la transmisión neuromuscular. Aunque la mayoría de

los pacientes responde a inhibidores de acetilcolinesterasa, corticoides e inmunosupresores convencionales, existe un subgrupo refractario con elevada morbimortalidad.

En los últimos años se han incorporado terapias dirigidas como los inhibidores del complemento (eculizumab, ravulizumab y zilucoplan) y los inhibidores del receptor neonatal Fc (FcRn) (efgartigimod y rozanolixizumab), con resultados prometedores en MG.

Se presenta el caso de una paciente con MG ACh+ de larga evolución refractaria a múltiples líneas de tratamiento, que mostró buena respuesta a las nuevas terapias.

Descripción del caso

Anamnesis

Mujer de 48 años en ese momento, con antecedentes de enfermedad de Addison en tratamiento sustitutivo y hernia cervical intervenida. Durante los meses previos al diagnóstico, comenzó con un cuadro insidioso de cansancio, nasalización de la voz, ptosis fluctuante, disfagia para sólidos y episodios de disnea nocturna.

En 2011, coincidiendo con una infección respiratoria, presentó un deterioro brusco con incapacidad para elevar los brazos, disfagia intensa y ortopnea, presentando una primera crisis miasténica que motivó ingreso urgente. En este momento se le diagnosticó de MG generalizada AChR+. Si bien no se encontraron alteraciones en el timo, se realizó timectomía en el año 2011, desencadenando una exacerbación grave que motivó un ingreso hospitalario prolongado.

Los primeros años de la enfermedad estuvieron marcados por descompensaciones frecuentes, muchas de ellas vinculadas a infecciones intercurrentes o a situaciones de estrés. La menstruación constituía un desencadenante claro de empeoramiento clínico, por lo que en 2011 se decidió inducir menopausia farmacológica. Aun así, persistieron exacerbaciones significativas presentando múltiples ingresos en UCI y en planta de Neurología, con respuesta rápida a IgIV.

En 2019 sufrió un traumatismo craneoencefálico grave que originó una hemorragia subaracnoidea con epilepsia focal secundaria, con varias crisis convulsivas que se acompañaron de descompensación miasténica y nuevos ingresos en UCI.

Exploración física

En las evaluaciones intercrisis la paciente presentaba una ptosis bilateral fluctuante con oftalmoparesia de ambos rectos externos fatigable y nasalización de la voz. Asociaba fatigabilidad de la musculatura proximal, más llamativa en cintura escapular. Durante las crisis miasténicas presentaba marcada afectación bulbar con hipoventilación con necesidad de soporte ventilatorio.

La MG-ADL en los primeros años osciló entre 10-14 puntos, alcanzando cifras de 20-24 en las exacerbaciones más severas.

Pruebas complementarias

El estudio neurofisiológico inicial mostró un defecto postsináptico en la estimulación repetitiva.

Los anticuerpos antiAChR resultaron positivos a títulos bajos. El TAC torácico no evidenció alteraciones tímicas.

Diagnóstico

Miastenia gravis generalizada antiAChR+ refractaria.

Tratamiento

En el debut recibió IgIV durante cinco días además de prednisona 40 mg/día con buena respuesta. Se ensayaron diversos fármacos inmunosupresores: azatioprina, suspendida por intolerancia digestiva; ciclosporina, por nefrotoxicidad e hipertensión; rituximab por ineficacia y ciclofosfamida por presencia de cistitis hemorrágicas. La combinación de micofenolato mofetilo e IgIV periódicas permitió un control parcial durante cinco años, aunque finalmente se suspendió por pancitopenia severa.

En 2020 se inició eculizumab como uso compasivo. La mejoría fue rápida y evidente (MG-ADL 6) permitiendo la retirada de IgIV periódicas y logrando reducir a 30 mg/día la dosis de prednisona. Tras casi cuatro años de estabilidad, presentó un empeoramiento de situación basal con aumento del número de exacerbaciones miasténicas por lo que se decidió cambiar a ravulizumab, sin respuesta clínica tras tres infusiones.

En 2024 se introdujo efgartigimod, obteniendo una respuesta rápida y alcanzando un estado de manifestaciones mínimas por primera vez en su evolución (MG-ADL 0).

Evolución

La respuesta a efgartigimod se mantuvo estable durante su administración, reduciéndose el número de exacerbaciones miasténicas. Finalmente, y estando bien controlada de su MG, la paciente fallece en 2025 por una infección respiratoria relacionada con otras comorbilidades distintas de su enfermedad de base.

Durante 15 años la paciente acumuló 52 ingresos hospitalarios (3,7/año), 350 días de hospitalización en planta y 11 ingresos en UCI con 63 días de estancia.

Discusión

El cuadro clínico de la paciente representa la complejidad de la MG refractaria de largo tiempo de evolución. Pese a recibir múltiples tratamientos inmunosupresores clásicos, la paciente experimentó una respuesta desfavorable, presentando además múltiples efectos adversos sin lograr un control de la enfermedad.

Tras el inicio de eculizumab se objetivó una mejoría clínica significativa permitiendo la reducción de la dosis de corticoides y la suspensión de IgIV. Si bien la respuesta inicial fue favorable y prolongada, finalmente se objetivó una pérdida de eficacia. El cambio por ravulizumab no reprodujo este beneficio inicial. Este efecto podría estar en relación con un agotamiento del beneficio terapéutico del bloqueo del complemento, teniendo en cuenta también la variabilidad de respuesta individual de los pacientes a estos fármacos.

Debido al fracaso de dos inhibidores del complemento, se decidió cambiar la diana terapéutica, optando por un inhibidor del FcRn. La introducción de efgartigimod fue decisiva, obteniendo una respuesta rápida y alcanzando un estado de manifestaciones mínimas por primera vez en 15 años de progresión de la enfermedad.

Este caso representa la propia historia de la MG y la gran evolución del escenario terapéutico que se ha producido en los últimos años. Se trata de una paciente una enfermedad de larga data que desarrolla múltiples efectos adversos y comorbilidades secundarias a los inmunosupresores convencionales, sin llegar a un control completo de la enfermedad. Asimismo, ilustra la transición hacia las nuevas terapias, constituyendo en muchos escenarios la única alternativa y demostrando que nunca es tarde para mejorar la situación clínica de nuestros pacientes.

Puntos clave del caso

1. La paciente mostró fracaso o intolerancia a cinco inmunosupresores y dos terapias biológicas previas.
2. El bloqueo del complemento permitió años de estabilidad, aunque con pérdida progresiva de eficacia.
3. El cambio a un inhibidor del FcRn proporcionó una respuesta rápida logrando un estado de manifestaciones mínimas por primera vez desde el diagnóstico de la enfermedad.
4. Este caso demuestra la eficacia en vida real de las terapias dirigidas y la importancia de la secuenciación racional de mecanismos de acción.

Referencias

1. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2017;16:976-986.
2. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20:526-536.
3. Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756285617749134

CASO CLÍNICO 16

DE EXACERBACIONES RECURRENTE A UN BUEN CONTROL DE LA ENFER- MEDAD: UN CASO REAL DE MIASTE- NIA GRAVIS GENERALIZADA TRATA- DA CON RAVULIZUMAB

Sabela Méndez García
Velina Nedkova Hristova

*Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL,
L'Hospitalet de Llobregat*

Objetivo del aprendizaje

El objetivo de este caso es ilustrar el valor terapéutico de las nuevas terapias emergentes en la miastenia gravis generalizada (MGg) para conseguir mejorías clínicas sostenidas y permitir una reducción del uso crónico de inmunosupresores convencionales.

Resumen

Mujer de 42 años con MGg con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (antiAChR) positivos, de 18 años de evolución. Tras presentar un curso clínico refractario con múltiples exacerbaciones estando en tratamiento con inmunosupresores convencionales (prednisona, micofenolato, azatioprina) y tras timectomía, en 2020 entra en un ensayo clínico con ravulizumab (inhibidor del complemento terminal C5), fármaco que posteriormente mantiene hasta la fecha alcanzando una mejoría clínica sostenida con puntuación en las escalas MG-ADL de 1 punto y QMG de 1 punto, sin nuevas exacerbaciones y con una reducción significativa de la dosis de prednisona y azatioprina. Este caso ilustra la eficacia a largo plazo y la posibilidad de reducir la carga terapéutica en MG refractaria gracias a terapias dirigidas.

Introducción

La MG es una enfermedad causada por autoanticuerpos dirigidos contra moléculas de la membrana postsináptica de la unión neuromuscular (UNM). Hasta el 85 % de los pacientes presentan antiAChR, que pertenecen a las subclases IgG1 e IgG3, capaces de activar la cascada del complemento, siendo este uno de los principales mecanismos patogénicos de la enfermedad^{1,2}.

Los tratamientos tradicionales de la MG se basan en la inmunosupresión no selectiva con esteroides orales e inmunosupresores no esteroideos, los cuales son efectivos en la mayoría de pacientes, pero producen numerosos efectos adversos. En los últimos años se han desarrollado nuevas terapias con un mecanismo de acción dirigido, principalmente inhibidores del receptor fetal de Igs (FcRn) e inhibidores del complemento, que han permitido conseguir un mejor control de la enfermedad en pacientes refractarios.

El ravulizumab se une a la proteína C5 del complemento terminal, impidiendo su escisión en C5a y C5b, logrando la disminución de la respuesta inflamatoria y la formación del complejo de ataque a la membrana que daña la UNM postsináptica en pacientes con MG antiAChR^{1,2}.

Descripción del caso clínico

Anamnesis

Paciente de 42 años en la actualidad, exfumadora, con antecedentes de teratoma de ovario derecho en seguimiento, apendicectomía, artroscopia de rodilla y timectomía.

En junio de 2006, con 23 años, inicia clínica de debilidad en extremidad inferior derecha a la que posteriormente se añade ptosis, diplopía, disfonía y disfagia leve a líquidos.

Exploración física

Exploración neurológica: pares craneales normales. Balance muscular conservado. RM normoactivos. No diplopía ni ptosis tras maniobras de fatigabilidad ocular. Tras conteo de 67 dígitos presenta voz nasal. No fatigabilidad con 20 flexiones cervicales, tras 20 palmadas presenta debilidad y claudicación en la abducción a 90 grados en ambos miembros superiores de predominio derecho. No es capaz de mantener el miembro inferior derecho contra gravedad durante más de 10 segundos.

Pruebas complementarias

En septiembre de 2007 se realiza un test de edrofonio positivo y una determinación de anticuerpos antiAChR+ positivos (10,28 U/ml), un electromiograma con conducciones motoras y sensitivas dentro de la normalidad y TAC de tórax que descarta timoma.

Diagnóstico

Teniendo en cuenta la clínica y las pruebas anteriormente mencionadas se diagnostica a la paciente de miastenia gravis generalizada MG FA IIIA.

Tratamiento

Se inicia tratamiento con piridostigmina a dosis de 60 mg cada 6 horas que finalmente es suspendida por efectos secundarios gastrointestinales, prednisona 70 mg cada 24 horas con pauta

descendente y posteriormente micofenolato de mofetilo 360 mg cada 12 horas. En mayo de 2010 se sustituye el micofenolato por azatioprina hasta 100 mg al día. En abril de 2009 se realiza timectomía con anatomía patológica de hiperplasia tímica. Desde el inicio del diagnóstico la paciente presenta 8 exacerbaciones de la enfermedad, precisando subida de dosis de la corticoterapia y en tres ocasiones tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, en algunas ocasiones con necesidad de ingreso hospitalario. La paciente desarrolla sobrepeso con aumento ponderal de más de 15 kg. La última exacerbación ocurre en julio de 2019, grado MGFA IIIA, con síntomas oculares y debilidad limitante en miembros superiores e inferiores con empeoramiento progresivo. En septiembre de 2019 se aumenta la prednisona a 60 mg cada 24 horas con pauta posterior descendente y la azatioprina a 50 mg-0-100 mg. Ante la escasa mejoría clínica finalmente se administra ciclo de inmunoglobulinas intravenosas en diciembre 2019 con mejoría leve.

Ante el empeoramiento clínico de la paciente (con puntuación de 11 puntos en la escala MG-ADL y 25 en la escala QMG), presentando múltiples exacerbaciones a pesar del tratamiento con corticoides y habiendo probado dos inmunosupresores, en junio de 2020 entra en el ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia de ravulizumab en pacientes adultos sin tratamiento previo con inhibidores del complemento con MGg. Inicialmente en fase ciega hasta diciembre de 2020 y posteriormente en fase abierta con ravulizumab 1330 mg IV cada 8 semanas. Previamente al inicio del tratamiento se administran las vacunas contra el neumococo, H. influenzae y meningococo.

Evolución

Durante el ensayo clínico la paciente presenta varios eventos adversos, la mayoría leves de grado 1 con relación improbable con el fármaco (gastrointestinales, vértigo periférico, déficit de ácido fólico). También de grado 2 con improbable relación con el fármaco (anemia normocítica normocrómica asintomática), resuelta con suplementos de hierro.

Tras la finalización del ensayo clínico en noviembre de 2022, la puntuación en la escala MG-ADL es de 4 y de 7 puntos en QMG. Se decide continuar el tratamiento con ravulizumab cada 8 semanas, inicialmente bajo uso compasivo. Actualmente, la paciente se encuentra con un excelente control de la enfermedad, sin haber presentado nuevas exacerbaciones desde el tratamiento con ravulizumab, con una puntuación en la escala ADL de 1 punto a expensas de diplopía ocasional y QMG de 1 punto (noviembre de 2025). Mantiene tratamiento con azatioprina 50 mg cada 12 horas y prednisona 5 mg a días alternos, logrando pérdida ponderal de más de 10 kg.

Discusión

Aunque la mayoría de pacientes con MG generalizada presentan correcto control clínico con inmunosupresores clásicos, existe un subgrupo, como el de nuestra paciente, con curso refractario, recaídas recurrentes y efectos secundarios derivados de la medicación convencional.

En este tipo de pacientes, ravulizumab ha demostrado ser una opción eficaz y segura de tratamiento, alcanzando y manteniendo la estabilidad clínica a largo plazo y permitiendo la disminución de dosis de inmunosupresores tradicionales y su toxicidad, resultando todo ello en una mejora de la calidad de vida.

Puntos clave del caso clínico

1. Los fármacos inhibidores del C5 del complemento, como ravulizumab, son una herramienta útil y segura para el control clínico en pacientes con MGg refractaria.
2. Su uso puede permitir la reducción de las dosis requeridas de corticoides e inmunosupresores clásicos, así como los efectos secundarios asociados.
3. El caso clínico ilustra la seguridad y eficacia sostenida a más de cinco años de tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Vu T, et al. Ravulizumab in myasthenia gravis: a review of the current evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:2639-2655. doi:10.2147/NDT.S374694.
2. Vanoli F, Mantegazza R. Ravulizumab for the treatment of myasthenia gravis. *Expert Opin Biol Ther*. 2023;23(3):235-241. doi:10.1080/14712598.2023.2185131.

CASO CLÍNICO 17

AL BORDE DE LO INTRATABLE: UNA MIASTENIA GRAVIS QUE SOLO RESPONDIÓ AL COMPLEMENTO

Salvador Bueso Díaz

Hospital General Universitario de Elche

Objetivo del aprendizaje

Reconocer los retos diagnósticos y terapéuticos de la miastenia gravis seropositiva refractaria y valorar el papel de la inhibición del complemento como estrategia eficaz en pacientes complejos donde fracasan múltiples líneas terapéuticas.

Resumen

Varón de 64 años con miastenia gravis AChR+ (IIb de Osserman) y timoma B2 intervenido, que tras una infección grave por COVID-19 desarrolla fibrosis pulmonar y pierde el control de la enfermedad miasténica. Presenta un curso de difícil control pese a inmunosupresores clásicos, IgIV, plasmaféresis y altas dosis de corticoides, con múltiples ingresos e infecciones. Es tratado con zilucoplan desde enero de 2025, logrando una mejoría clínica y funcional muy relevante (MG-ADL 10 → 1), retirada de oxigenoterapia diurna y recuperación de la actividad física (**Figura 1**). El caso ilustra el valor de los inhibidores del complemento en escenarios clínicos de difícil manejo.

Introducción

La miastenia gravis AChR+ suele responder al tratamiento inmunomodulador estándar. Sin embargo, en la práctica clínica vemos pacientes cuyo control resulta especialmente complejo, y se evoluciona a refractariedad, definida por fracaso de ≥ 2 inmunosupresores, necesidad prolongada de corticoides a dosis elevadas o persistencia de discapacidad significativa. En estos pacientes, las guías recomiendan terapias dirigidas, incluyendo inhibidores del complemento como eculizumab o zilucoplan, que han demostrado eficacia rápida y relevancia clínica en MG generalizada moderada-grave.

Descripción del caso

Anamnesis

Varón de 64 años con MG AChR+ diagnosticada en 2008 y timoma B2 resecado en 2009. Tras fracaso de azatioprina, micofenolato y rituximab, logra control prolongado con ciclofosfamida seguida de metotrexato.

En abril de 2022 sufre COVID-19 grave con SDRA, UCI prolongada y posterior fibrosis pulmonar. Se suspende el metotrexato y se mantiene con IgIV periódicas. Desde 2023 desarrolla empeoramiento miasténico progresivo: fatiga generalizada, debilidad proximal, ptosis constante y necesidad casi continua de oxigenoterapia domiciliaria. Presenta múltiples ingresos por infecciones (incluyendo pseudomonas y COVID persistente) sin respuesta a IgIV seriadas, reintroducción de metotrexato, altas dosis de corticoides y hasta dos sesiones de plasmaféresis. A destacar, títulos antiAChR >20 en 2024.

En diciembre/2024 es derivado a la Unidad de Enfermedades Neuromusculares del HUP La Fe, donde se clasifica como miastenia gravis refractaria y se decide iniciar zilucoplan.

Exploración física

Antes del inicio de tratamiento con zilucoplan: ptosis persistente, debilidad cervical, paresia proximal en extremidades (abducción de brazos 3/5), disartria leve y marcada fatigabilidad. MG-ADL 10; MGCS 21. Dependencia casi continua de oxígeno. Después de 10 meses con zilucoplan: sin diplopía ni fatigabilidad ocular, fuerza cervical normal, fuerza proximal normal, sin debilidad en MMII. MG-ADL 1; MGCS 1.

Pruebas complementarias

- Ab antiAChR: positivo 11,70 (al diagnóstico); >20 (desde 2013 a 2024).
- EMG con estimulación repetitiva (al diagnóstico): datos sugestivos de discreto fenómeno miasténico.
- PFR: FVC 27 % y DLCO 30 % tras SDRA (2022), recuperando hasta FVC 55 % y DLCO 102 % en 2025 tras estabilización pulmonar y rehabilitación.
- TAC: fibrosis pulmonar con bronquiectasias.

Diagnóstico

Miastenia gravis AChR+ generalizada refractaria a inmunosupresores clásicos y tratamientos sintomáticos y comorbilidad respiratoria secundaria a SDRA post-COVID.

Tratamiento

Se inicia zilucoplan subcutáneo diario en enero de 2025, manteniendo metotrexato y descenso gradual de prednisona (hasta 2,5 mg/día).

Evolución

A las pocas semanas mejora fuerza facial y proximal. A los 10 meses:

- MG-ADL 10 → 1.
- MGCS 21 → 1.

- Retirada de oxigenoterapia diurna (solo ocasional nocturna).
- Actividad física diaria (30 km en bicicleta).
- Pérdida ponderal de ~22 kg.
- Sin nuevos ingresos por crisis miasténica.

Como complicación, solo presentó un episodio de candidiasis orofaríngea autolimitada, no se dataron otras complicaciones infecciosas.

Discusión

En nuestra experiencia con el paciente, la enfermedad presentaba un manejo especialmente complejo. Llamaba la atención cómo, pese a varias líneas inmunosupresoras, persistía la necesidad de oxigenoterapia con dificultad para ajustar el tratamiento; acompañado de comorbilidad respiratoria grave e infecciones recurrentes. La fisiopatología de la MG AChR+ implica activación de complemento y destrucción de placa motora, por lo que la inhibición del C5 constituye un tratamiento dirigido lógico.

Zilucoplan ha demostrado eficacia rápida y sostenida en ensayos fase 2 y 3, con mejorías clínicamente relevantes en MG-ADL y QMG. En este paciente, su uso se justificó por:

- Ausencia de respuesta previa a inmunosupresión clásica.
- Necesidad de evitar toxicidad e infecciones graves.
- Persistencia de discapacidad significativa.

La magnitud de la recuperación (MG-ADL 1; MGCS 1), junto con la retirada de oxígeno y la reanudación del ejercicio intenso, ilustra el impacto real de las terapias dirigidas en MG compleja. Además, una mejoría motora permitió incrementar la actividad física y, paralelamente, optimizar la función respiratoria residual.

Puntos clave

1. Miastenia gravis AChR+ con refractariedad y difícil control tras múltiples líneas terapéuticas.
2. Comorbilidad respiratoria severa que limitaba opciones inmunosupresoras.
3. Inhibición del complemento como estrategia eficaz y segura, con mejoría funcional drástica.
4. Recuperación sostenida y retorno a actividad física intensa.

Bibliografía

1. Narayanaswami P, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. *Neurology*. 2021; 96:114-122.
2. Howard JF Jr, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023; 22:395-406.
3. Howard JF Jr, et al. Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020; 77:582-592.

- Howard JF Jr, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2017; 16:976-986.
- Dalakas MC. Role of complement, anti-complement therapeutics, and other targeted immunotherapies in myasthenia gravis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022; 18:691-701.

Figuras e imágenes

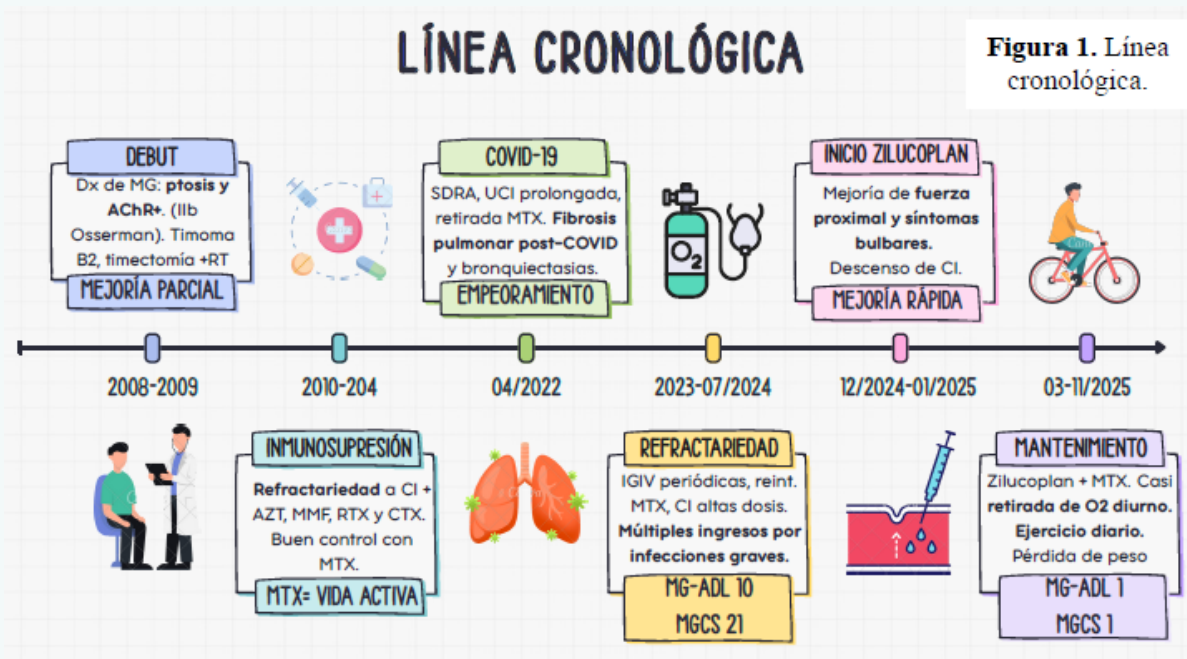


Figura 1

CASO CLÍNICO 18

RESPUESTA SOSTENIDA A EFGARTIGIMOD EN UNA MIASTENIA GRAVIS SERONEGATIVA REFRACTARIA

Paula López-Grueiro Valcarce
Hospital Universitario La Paz , Madrid

Objetivo del aprendizaje

Comprender el papel de la inhibición del FcRn mediante efgartigimod en miastenia gravis seronegativa refractaria y los criterios clínicos que pueden justificar su uso en pacientes sin respuesta a tratamientos convencionales.

Resumen

La miastenia gravis (MG) seronegativa representa un subgrupo clínicamente heterogéneo en el que la refractariedad terapéutica plantea importantes retos de manejo y obliga a plantear estrategias alternativas. Presentamos el caso de una mujer joven con MG generalizada seronegativa, con inicio precoz y curso grave, caracterizado por afectación bulbar significativa, ingresos múltiples por crisis miasténicas y elevado impacto funcional.

Pese a un abordaje terapéutico intensivo, con tratamiento de mantenimiento optimizado y terapias de rescate durante las crisis miasténicas, no se alcanzó una mejoría clínica sostenida.

Persistían una elevada carga sintomática y un deterioro funcional relevante objetivados mediante puntuaciones invariablemente elevadas en la escala MG-ADL. Ante la ausencia de alternativas eficaces, la paciente fue incluida en un ensayo clínico con efgartigimod frente a placebo. Tras la introducción del nuevo fármaco, presentó una respuesta rápida y mantenida, cuantificable por reducción significativa de los puntajes en MG-ADL y MG-Composite, asociando recuperación fun-

cional progresiva y estabilidad clínica durante el seguimiento, a pesar de tratarse de una paciente seronegativa fuera de los criterios actuales de financiación.

Este caso aporta evidencia clínica sobre el potencial beneficio de la inhibición del FcRn en pacientes con MG seronegativa refractaria y refuerza el papel de las terapias dirigidas como opción terapéutica en escenarios de alta complejidad clínica.

Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune de expresión clínica variable cuyo manejo se basa en la identificación de autoanticuerpos dirigidos contra componentes de la unión neuromuscular y en el uso de estrategias inmunomoduladoras específicas. Sin embargo, un subgrupo de pacientes permanece seronegativo a pesar de una evaluación inmunológica exhaustiva. En estos casos, especialmente en enfermedad refractaria, la persistencia de discapacidad pese a las terapias establecidas pone de manifiesto la necesidad de explorar opciones de tratamiento alternativas.

En los últimos años, el desarrollo de terapias dirigidas frente a dianas inmunológicas específicas ha ampliado el abanico terapéutico disponible en la MG generalizada. Entre ellas, los inhibidores del receptor neonatal Fc (FcRn) reducen de forma selectiva los niveles circulantes de IgG patógena mediante la interferencia en su reciclaje, independientemente de su especificidad antigénica. Efgartigimod ha demostrado eficacia y seguridad en pacientes con MG generalizada seropositiva, siendo la evidencia en población seronegativa todavía limitada. En este contexto, la comunicación de casos con respuesta relevante en este subgrupo contribuye a delimitar el potencial papel de la inhibición del FcRn en formas refractarias de la enfermedad.

Descripción del caso clínico

Anamnesis

Mujer de 23 años, sin antecedentes personales o familiares a destacar, que debuta a los 18 con debilidad fluctuante y fatigable en extremidades superiores, asociando, a los pocos meses, ptosis asimétrica y déficits bulbares de las mismas características. Todo ello con repercusión funcional relevante.

- **Exploración física:** en nuestras primeras valoraciones *peak flow* 320 l/min (algo por debajo del 80 % del valor predicho)
- **Neurológica:** ptosis fatigable asimétrica (>OI) con signo de la cortina y mejoría con frío (test del hielo positivo). Desconjugación binocular a la supravversión sostenida con diplopía vertical referida en esta posición. Paresia leve del macizo inferior facial con sonrisa horizontal (facies miasténica). Habla hipofónica sin disartria. Debilidad proximal de extremidades y sutil a la flexión anterior del cuello evocables mediante maniobras de fatigabilidad.

Pruebas complementarias

- **Estudio inmunológico:** anticuerpos antiAChR 0,25 nmol/l (0-0,45 nmol/l) y anticuerpos antiMuSK 0,01 nmol/l (0-0,02 nmol/l). Ampliado con determinación de anticuerpos antiLRP4, anticuerpos antititina, anticuerpos anticortactina y anticuerpos antiagrina, todos igualmente no detectables.

- Neurofisiología: la EMG de fibra única en orbicular de los ojos mostró signos de alteración en la transmisión neuromuscular de grado moderado, con patrón compatible con afectación postsináptica. La estimulación repetitiva a altas frecuencias y las pruebas de facilitación no mostraron hallazgos sugestivos de Eaton-Lambert.
- TC de tórax con contraste: restos tímicos en mediastino anterior sin evidencia de timoma.
- Estudio genético: no detectada ninguna variante patogénica en los genes analizados asociados a síndromes miasténicos congénitos.

Diagnóstico

En base a la clínica cardinal apoyada por la electromiografía compatible, se establece el diagnóstico de miastenia gravis. Teniendo en cuenta la no detección de autoanticuerpos clásicos y la exclusión razonable de otras causas, fijamos el diagnóstico de MG seronegativa que, por distribución y gravedad de afectación, se cuantifica de grado III de la clasificación MGFA.

Tratamiento

Se inicia piridostigmina ascendente hasta alcanzar dosis plenas (300-360 mg/d). Dada repercusión funcional, se instauran prednisona (hasta 15 mg/d) y tacrolimus 5 mg/d como tratamiento inmunosupresor ahorrador de corticoides, persistiendo una MGFA \geq II con igual impacto funcional en MG-ADL. Se indica rituximab por refractariedad, sin tampoco un control clínico óptimo. Se lleva a cabo timectomía de restos.

Las crisis miasténicas se manejan con recambios plasmáticos alternos e inmunoglobulinas intravenosas.

Evolución

A pesar del abordaje terapéutico intensivo, la evolución fue desfavorable, con persistencia de actividad clínica relevante y episodios de descompensación con crisis miasténicas.

Ante la refractariedad a las estrategias establecidas, la paciente fue incluida en un ensayo clínico aleatorizado con efgartigimod frente a placebo. Tras el inicio, presentó una mejoría rápida y sostenida, objetivable mediante escalas funcionales validadas, con estabilización posterior sin nuevos episodios de crisis ni necesidad de terapias de rescate.

- Pre efgart: ADL: 2+1+2+1+2+0+2+1=11 MG-composite: 0+0+0+4+2+5+2+1+0+0=14
- Post efgart: MG-ADL: 1+0+0+0+0+0+1=2 MG-composite: 0+0+0+2+0+0+0+0+0+0=2

Discusión

Aunque la fisiopatología exacta de la MG seronegativa no está completamente dilucidada, se ha postulado la existencia de autoanticuerpos de baja afinidad o dirigidos frente a dianas aún no identificadas, potencialmente susceptibles de reducción mediante la inhibición del FcRn. En este sentido, la respuesta observada en nuestra paciente apoya la hipótesis de que la modulación de los niveles circulantes de IgG puede resultar eficaz incluso en ausencia de anticuerpos detectables por las técnicas habituales, sugiriendo un posible papel de estas terapias en escenarios seleccionados de refractariedad terapéutica.

Desde un punto de vista práctico, nuestro caso pone de manifiesto la necesidad de considerar tratamientos dirigidos en pacientes con MG seronegativa refractaria y elevada carga de enfermedad, especialmente cuando se han agotado las opciones convencionales y el impacto funcional es significativo. Asimismo, subraya el valor de los ensayos clínicos como vía de acceso a tratamientos innovadores en situaciones no cubiertas por los criterios actuales de financiación, siempre en un marco de evaluación individualizada y seguimiento estrecho.

En conclusión, la observación descrita aporta evidencia clínica relevante sobre el potencial beneficio de la inhibición del FcRn con efgartigimod en una paciente con miastenia gravis seronegativa refractaria, y contribuye a ampliar el conocimiento sobre su posible utilidad en subgrupos no clásicos. Futuros estudios y datos en vida real serán necesarios para definir con mayor precisión el papel de estas terapias en este perfil de pacientes y optimizar su integración en la práctica clínica.

Referencias bibliográficas

1. Vu T, Li Y, Howard JF Jr, Korobko D, Steeland S, Van Hoorick B, Podhorna J, Hodari M, Utsugisawa K, Sacca F, De Bleecker JL, Mantegazza R. Long-term safety and efficacy of subcutaneous efgartigimod PH20 in adult participants with generalized myasthenia gravis: interim results of the ADAPT-SC+ study. *Neurology*. 2025;104(7 Suppl1):P1-11.005. doi:10.1212/WNL.0000000000210678.
2. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):30. doi:10.1038/s41572-019-0079-y.
3. Dalakas MC. IgG FcRn blockade as a novel immunotherapy for myasthenia gravis. *Neurology*. 2020;94(5):e1-e4. doi:10.1212/WNL.0000000000008888.

CASO CLÍNICO 19

MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA REFRACTARIA ACHR POSITIVA: EXPERIENCIA EN VIDA REAL DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA A EFGARTIGIMOD Y ZILUCOPLAN

Teresa Jordà-Baleri
Ane Murillo-Olaizola
Luis Casado Cuadrado
Maria Salvadó

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Objetivo del aprendizaje

El objetivo de aprendizaje de este caso clínico es conocer cómo se pueden utilizar las nuevas terapias biológicas en el tratamiento de las formas refractarias de miastenia gravis en vida real.

Resumen

Se trata de una paciente con una miastenia gravis de inicio precoz, generalizada de predominio bulbar, con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR positiva) y refractaria a los tratamientos inmunosupresores clásicos. Desde su debut, ha presentado múltiples crisis miasténicas con requerimiento de ventilación mecánica e intubación orotraqueal e ingreso en UCI. En los últimos años, desde la introducción de los antagonistas de FcRn, ha demostrado una mejoría significativa del control de la enfermedad y su calidad de vida.

Introducción

La miastenia gravis (MG) AChR positiva, se define como una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, que compromete la transmisión neuromuscular post-sináptica y que se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular fluctuante y la

presencia de signos de fatigabilidad a la exploración dirigida. Las formas de presentación clínica pueden ser exclusivamente oculares, o bien generalizadas aisladas o bien con afectación asociada de la musculatura bulbar, dando lugar a fenotipos habitualmente más graves con disfagia, disartria, debilidad facial y/o de la musculatura respiratoria que puede poner en riesgo la vida del paciente especialmente si empeoran de forma aguda (exacerbaciones graves o crisis miasténicas, MGFA IVb o V)¹⁻³.

La refractariedad en MG se define por la falta de respuesta clínica a dosis adecuadas y sostenidas de al menos dos inmunosupresores, intolerancia a los mismos, o necesidad persistente de terapias de rescate^{1,4,5}.

Esta situación se observa en aproximadamente el 10-20 % de los pacientes y está probablemente relacionada con la persistencia de autoanticuerpos producidos por células plasmáticas resistentes a inmunosupresores estándar, lo que implica una mayor morbimortalidad y mayor riesgo de desarrollar una crisis miasténica.

Descripción del caso clínico.

Mujer de 51 años, fumadora de 10 cigarrillos al día y alérgica a la penicilina, con antecedentes personales de enfermedad de Graves-Basedow a los 15 años de edad, que requirió tiroidectomía subtotal y en tratamiento hormonal sustitutivo actual por hipotiroidismo secundario.

El debut de su enfermedad en mayo de 2007, a los 33 años, fue en forma de una crisis miasténica con insuficiencia respiratoria aguda que requirió intubación orotraqueal, ventilación mecánica e ingreso prolongado en UCI por dificultades en el *weaning* y afectación miopática grave y supuso la realización de una traqueostomía percutánea además del tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas y corticosteroides a dosis de 60 mg/día. Se confirmó el diagnóstico de MG generalizada siendo los anticuerpos contra AChR positivos e identificándose como único factor desencadenante de la crisis la existencia de un cuadro pseudogripal en los días previos al ingreso. Ese mismo año, una vez estabilizada clínicamente, se sometió a timectomía transesternal manteniéndose inicialmente el tratamiento con piridostigmina 60 mg cada 6 horas y tacrolimus 3 mg cada 12 horas. La anatomía patológica demostró la presencia de una hiperplasia tímica.

No obstante, a pesar del tratamiento descrito, en 2012 la paciente seguía presentado un mal control sintomático de su MG, con una puntuación en escala QMG de 23 puntos. Por este motivo, se inició tratamiento de mantenimiento con ciclos periódicos de gammaglobulinas (30 mg, 2 días al mes). Pero, desde entonces y hasta 2014, la situación no mejoró y la paciente presentó un total de 4 crisis miasténicas, que precisaron de tratamiento intensivo con corticoides a altas dosis, inmunoglobulinas intravenosas, oxigenoterapia, y soporte ventilatorio en los episodios más graves. En la última crisis de 2014 fue necesario además el uso de plasmaféresis y ventilación invasiva en UCI.

Posteriormente, se añadió al tratamiento de mantenimiento micofenolato mofetilo hasta dosis de 500 mg cada 12 horas.

Ante ausencia de una respuesta satisfactoria a las diferentes líneas de tratamiento utilizadas hasta entonces, se propuso a la paciente la participación en un ensayo clínico fase 3 aleatorizado doble ciego para demostrar la eficacia y seguridad de eculizumab (inhibidor del factor C5 del complemento) en formas refractarias de MG generalizada. Al inicio del estudio, su situación clínica estaba comprometida, con puntuaciones de QMG de 22 y MG-ADL de 13 puntos respectivamente. A la semana 10 de tratamiento, presentó una nueva crisis miasténica bulbar, que requirió de ingreso y tratamiento con inmunoglobulinas de rescate.

En 2017, por la persistencia de exacerbaciones y crisis miasténicas continuadas a pesar de una buena adherencia terapéutica se inició tratamiento con rituximab, que tuvo que ser suspendida por la aparición de un broncoespasmo grave.

En 2018, en el contexto de una crisis con requerimiento de soporte ventilatorio invasivo e ingreso complicado en UCI, se suspendió la piridostigmina por crisis colinérgica aguda.

Con la llegada de las primeras terapias biológicas en 2021, y ante la situación de refractariedad, compromiso bulbar y respiratorio, así como limitación evidente de su calidad de vida e independencia, se decidió iniciar tratamiento en uso compasivo con antagonistas de FcRn (efgartigimod) en ciclos de 750 mg semanales durante 4 semanas, seguidos de período de descanso de 4 semanas. La paciente presentó una buena tolerancia a efgartigimod, en ausencia de efectos adversos graves y la respuesta clínica fue muy buena desde el inicio del tratamiento (QMG 14-15 puntos, MG-ADL 6-7 puntos) y se mantuvo estable hasta diciembre de 2024.

Fue entonces cuando la paciente presentó su última crisis miasténica, coincidiendo con una infección respiratoria complicada con insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica grave ($PCO_2 > 50$ mmHg), requiriendo de nuevo ingreso en UCI, intubación orotraqueal y ventilación mecánica, además de tratamiento con inmunoglobulinas de rescate. Al alta, se inició tratamiento con ventilación mecánica no invasiva domiciliaria, que continúa usando de forma diaria con buena adaptación y tolerancia. Debido a esta reagudización de la enfermedad, se decidió suspender el tratamiento con efgartigimod y se inició zilucoplan (inhibidor del factor C5 del complemento) a dosis de 32 mg/día previa vacunación contra gérmenes encapsulados y se mantiene tratamiento con antibioterapia profiláctica según recomendaciones de la unidad de medicina preventiva de nuestro centro. Actualmente, se encuentra estable (QMG 14 puntos, MGADL 6 puntos), en tratamiento con tacrolimus 5 mg/día, micofenolato mofetilo 500 mg/12h y zilucoplan 23 mg/día (antiC5) desde febrero de 2025.

Discusión

Presentamos el caso de una paciente con una forma grave de miastenia gravis generalizada AChR positiva, de predominio bulbar y refractaria al tratamiento convencional que ha conseguido una estabilización clínica significativa, inicialmente con antagonistas de FcRn, y que mantiene actualmente con inhibidores de C5.

Además, queremos remarcar que la mejoría sintomática de la paciente se ha mantenido estable en los últimos 4 años (excepto por la última exacerbación en diciembre de 2024), representando este período el intervalo temporal libre de crisis más prolongado desde el debut de su enferme-

dad hace 18 años. Este cambio ha impactado de forma muy positiva en la calidad de vida y el nivel de autonomía de la paciente.

Habitualmente, los pacientes con MG generalizada seropositiva para AChR suelen responder al tratamiento inmunosupresor clásico, representando los corticoesteroides orales la primera línea estratégica, aunque teniendo en cuenta su perfil de riesgo y efectos adversos a corto y largo plazo, se suelen combinar o sustituir por otros inmunosupresores ahorradores de esteroides como la azatioprina, los inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), el metotrexato o el micofenolato mofetilo, entre otros^{2,4,5}.

En exacerbaciones agudas o crisis, se recomienda el uso de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) o plasmaféresis (con resultados de eficacia similar), que ofrecen una mejoría transitoria, pero que no modifican el curso de la enfermedad a largo plazo^{4,5,8}.

La timectomía está indicada en pacientes AChR positivos menores de 60 años sin timoma, y siempre en presencia de un timoma, demostrando beneficios claros en la reducción de las exacerbaciones de MG y la necesidad de inmunosupresión^{1,2,6}.

En casos de MG refractaria, en la última década, se han incorporado terapias biológicas dirigidas a mecanismos etiopatogénicos concretos de la enfermedad, como por ejemplo eculizumab, el primer inhibidor del factor C5 de complemento aprobado en pacientes con formas generalizadas graves después de los resultados del estudio REGAIN y su fase de extensión abierta, aunque el estudio no pudo demostrar su *endpoint* primario. En MG, la activación del complemento por los anticuerpos antiAChR conduce a la destrucción de la membrana postsináptica y a la pérdida de receptores de ACh, lo que justifica el uso de inhibidores de C5 en formas refractarias y graves, como la clase IVB de la MGFA^{9-14,16}. Sin embargo, dado que se trataba de un tratamiento con gran riesgo potencial de infecciones severas y un coste elevado^{17,18}, se desarrolló el ensayo clínico RINOMAX (aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, multicéntrico), que demostró la eficacia y seguridad de una única infusión intravenosa de 500 mg de rituximab en pacientes adultos con MG generalizada, en los que se asoció a una mayor probabilidad de manifestaciones mínimas de la enfermedad y una menor necesidad de tratamientos de rescate¹⁹. El seguimiento a largo plazo mostró que rituximab reduce la actividad de la enfermedad y la necesidad de hospitalizaciones y tratamientos de rescate, aunque el riesgo de infecciones graves asociadas a la depleción de células B sigue siendo una preocupación clínica relevante^{12,13}.

En los últimos años, se han desarrollado y autorizado nuevas terapias dirigidas en MG generalizada AChR. La primera de ellas, los antagonistas de FcRn. Efgartigimod, inicialmente en formulación intravenosa y ahora también disponible para su uso subcutáneo, es un fragmento Fc de un anticuerpo humano IgG1 modificado con alta afinidad por el receptor FcRn. El FcRn recicla las IgG y evita su degradación lisosomal. Efgartigimod se une al FcRn, bloquea el reciclaje y provoca un aumento de la degradación de IgG, dando lugar a un descenso rápido y reversible de los niveles séricos de IgG; es decir, de los anticuerpos antiACh²⁰. El efgartigimod fue eficaz y bien tolerado en pacientes con MG generalizada²¹.

Recientemente, se han aprobado y comercializado nuevos inhibidores de C5 como zilucoplan y ravulizumab, también disponibles actualmente en el mercado^{22, 23}.

En estos momentos, el paradigma del tratamiento de la MG generalizada ACh-R+ ha dado un giro de 180 grados, ampliando las posibilidades de nuevas terapias dirigidas a mecanismos etiopatogénicos concretos de la enfermedad, especialmente en formas graves y refractarias. La experiencia actual se basa sobre todo en los resultados de eficacia, tolerabilidad y seguridad obtenidos de los ensayos clínicos tanto en antagonistas de FcRn como en inhibidores del complemento. Necesitamos recoger más datos de su experiencia en vida real, ya que esto nos permitirá explotar mejor el potencial de estos fármacos, conocer mejor sus limitaciones y, si fuera factible o plausible, usarlos en combinación en el futuro cercano.

Nuestro caso tiene la peculiaridad que ejemplifica lo que ocurre en vida real en una paciente con una MG extremadamente compleja y refractaria, con numerosas exacerbaciones clínicas y crisis antes de la introducción de las nuevas terapias. Además, la paciente ha recibido los dos tratamientos de nueva línea más conocidos y de forma secuencial, y durante un período muy prolongado (más de 4 años de tratamiento), hecho que nos parece interesante reflejar y presenta una respuesta clínica muy satisfactoria, con un impacto positivo claro en su calidad de vida.

Puntos clave del caso clínico

Miastenia gravis, refractariedad, crisis miasténicas, intubación oro-traqueal, inmunoglobulinas, ensayo clínico, complemento, efgartigimod, FcRn.

Referencias bibliográficas

1. Mané-Damas M, Schöttler AK, Marcuse F, et al. Myasthenia gravis with antibodies against the AChR: current knowledge on pathophysiology and an update on treatment strategies with special focus on targeting plasma cells. *Autoimmun Rev.* 2025;103875. doi:10.1016/j.autrev.2025.103875.
2. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):30. doi:10.1038/s41572-019-0079-y.
3. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet.* 2001;357(9274):2122-8. doi:10.1016/S0140-6736(00)05186-2.
4. Brauner S, Eriksson-Dufva A, Hietala MA, et al. Comparison between rituximab treatment for new-onset generalized myasthenia gravis and refractory generalized myasthenia gravis. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):974-81. doi:10.1001/jamaneurol.2020.0851.
5. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1023-36. doi:10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
6. García Estévez DA, Pardo Fernández J. Myasthenia gravis: update on diagnosis and therapy. *Med Clin (Barc).* 2023;161(3):119-27. doi:10.1016/j.medcli.2023.04.006.
7. Cai XJ, Li ZW, Xi JY, et al. Myasthenia gravis and specific immunotherapy: monoclonal antibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1452(1):18-33. doi:10.1111/nyas.14195.

8. Howard JF. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology*. 1998;51(6 Suppl 5):S30-6. doi:10.1212/WNL.51.6_suppl_5.S30.
9. Verschuuren JJ, Palace J, Murai H, et al. Advances and ongoing research in the treatment of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol*. 2022;21(2):189-202. doi:10.1016/S1474-4422(21)00463-4.
10. Jiao L, Li H, Guo S. Eculizumab treatment for myasthenia gravis subgroups: 2021 update. *J Neuroimmunol*. 2022;362:577767. doi:10.1016/j.jneuroim.2021.577767.
11. Nelke C, Schroeter CB, Stascheit F, et al. Eculizumab versus rituximab in generalised myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(5):548-54. doi:10.1136/jnnp-2021-328665.
12. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, et al. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: the RINOMAX randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2022;79(11):1105-1112. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2887.
13. Wu J, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, et al. Rituximab in new-onset generalized myasthenia gravis: long-term follow-up of the RINOMAX clinical trial. *Eur J Neurol*. 2025;32(11):e70418. doi:10.1111/ene.70418.
14. Dhillon S. Eculizumab: a review in generalized myasthenia gravis. *Drugs*. 2018;78(3):367-76. doi:10.1007/s40265-018-0875-9.
15. West EE, Woodruff T, Fremeaux-Bacchi V, Kemper C. Complement in human disease: approved and up-and-coming therapeutics. *Lancet*. 2024;403(10424):392-405. doi:10.1016/S0140-6736(23)01524-6.
16. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology*. 2021;96(3):114-22.
17. Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(2):113-24.
18. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al; REGAIN Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017;16(12):976-86.
19. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, et al. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: the RINOMAX randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2022;79(11):1105-12.
20. Mansour GK, Alangari L, Khosyfan L, Alhammad R, Hajjar AW. Efgartigimod for generalized myasthenia gravis and beyond: a narrative review of its pharmacological profile, clinical utility, and expanding applications. *Biomedicines*. 2025;13:2975.
21. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):526-36.
22. Food and Drug Administration. ULTOMIRIS (ravulizumab-cwvz) Prescribing Information [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2024 [cited 2025 Dec 18]. Availa-

ble from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761108s026s031l-bl.pdf.

23. Food and Drug Administration. ZILBRYSQ (zilucoplan) injection, for subcutaneous use: prescribing information [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2023 [cited 2025 Dec 18]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216834s000l-bl.pdf

CASO CLÍNICO 20

PSEUDOMIOPATÍA RESPIRATORIA REFRACTARIA Y RESCATE CON ROZANOLIXIZUMAB EN MIASTENIA GRAVIS ANTIMUSK: MÁS ALLÁ DE LA DEPLECIÓN DE CÉLULAS B

Macarena González Campos
Gonzalo Torres Sánchez
Mohamed Hayar El Mouhajir
Isidro Pérez Vizuete

Servicio de Neurología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

Objetivo del aprendizaje

Identificar el fenotipo característico de la miastenia gravis (MG) antiMuSK y evaluar la eficacia de los inhibidores del FcRn (rozanolixizumab) como rescate en pacientes refractarios a rituximab.

Resumen

Presentamos a un varón de 38 años con MG antiMuSK generalizada de fenotipo pseudomiopático, caracterizado por debilidad axial severa, fasciculaciones y dependencia de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) 20 horas/día. El diagnóstico se vio dificultado por un EMG con patrón miopático y CPK normal. Tras fracaso de corticoides a dosis altas, inmunoglobulinas y rituximab, y con solo respuesta parcial transitoria a plasmaféresis (reducción de VMNI a 11 horas/día), se mantuvo sintomático con un MG-ADL basal de 5 puntos (predominio respiratorio). Ante la refractariedad a la depleción de células B, se inició tratamiento con rozanolixizumab (inhibidor FcRn) como terapia de rescate dirigida.

Introducción

La MG con anticuerpos antiMuSK es una entidad heterogénea. Sanders et al. describieron patrones clínicos diferenciados, destacando una variante caracterizada por debilidad predominante de exten-

sores cervicales, la cintura escapular y la musculatura respiratoria, con un relativo respeto de la musculatura ocular, lo que frecuentemente retrasa el diagnóstico¹. Aunque el rituximab se ha consolidado como una opción terapéutica altamente eficaz en esta entidad², se ha descrito que un subgrupo de pacientes presenta una respuesta incompleta, tardía o insuficiente, lo que puede motivar la necesidad de estrategias terapéuticas alternativas o de un control sintomático más rápido. Rozanolixizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el receptor neonatal Fc (FcRn), acelera el catabolismo de las IgG (incluyendo las IgG4 antiMuSK), ofreciendo una nueva línea de tratamiento³.

Descripción del caso clínico

Anamnesis

Varón de 38 años con cuadro iniciado dos años antes consistente en disfagia progresiva que maneja con medidas posturales. En 2024, tras infección respiratoria banal, desarrolla disnea progresiva hasta hacerse a mínimos esfuerzos, por lo que ingresa en Neumología instaurándose VMNI durante 20 horas al día. Valorado por Neurología refiere debilidad axial, «cabeza caída», voz nasal y fatigabilidad con los movimientos repetidos. Al principio presentaba fluctuación horaria, pero evolucionó a debilidad constante. No refería ptosis ni diplopía, pero sí fasciculaciones y calambres, síntomas que sugirieron inicialmente enfermedad de motoneurona o miopatía. En la evolución de 2025, persistía con fluctuaciones y empeoramiento marcado con el calor, manteniendo dependencia de VMNI nocturna y diurna (aprox. 11-14 horas/día) a pesar del tratamiento.

Exploración física

110 kg. Eupneico en reposo. No ptosis ni restricción de MOE. Tras 1 minuto de supravversión mantenida impresiona de muy discreta limitación para abducción bilateral con diplopía en miradas laterales extremas; no ptosis. Cuenta hasta 50 con pausas inspiratorias desde el 25 pero sin cambios en el tono de voz. Debilidad flexión y extensión cervical 4+/5. Aguanta flexión cervical 8 segundos. No fasciculaciones. BM MMSS (D/I) basal: abducción brazo 5-/5-, flexión codo 4+/4+, extensión codo 4/4, flexión carpo 4/4+, extensión carpo 4/4+, extensión dedos 4+/4+. Realiza 20 palmadas con dificultad a partir de la sexta y teniendo que parar a descansar a partir de la duodécima. BM MMII (D/I) basal: flexión cadera a 4+/5 bilateral. Realiza únicamente 7 sentadillas con dificultad importante, precisando apoyo. Tras ello, destaca debilidad extensión rodilla 4+/5. ROT normales.

Pruebas complementarias

- **Analítica:** CPK normal en dos determinaciones (104 y 148). Perfil hepático normal. AntiMuSK positivos 1/320. AntiAChR negativos. Autoinmunidad general y perfil de miopatías inflamatorias negativo. Alfa-glucosidasa normal.
- **Biopsia muscular:** normal.
- **Neurofisiología:** inicialmente primer estudio informado como defecto de transmisión neuromuscular en base a decremento significativo (>10 %) en estimulación nerviosa repetitiva en nervio espinal accesorio. Segundo estudio unos días más tarde informado como EMG fibra única o *jitter* normal en frontal, sin datos de actividad denervativa aguda en musculatura explorada. El estudio definitivo (EMG) realizado un par de días después reveló un patrón miopático con actividad espontánea (fibrilaciones y ondas agudas) restringido a la musculatura cervical, así como deltoides, coexistiendo con el fallo de placa. ENG estimulación re-

petitiva con respuesta decremental. Revisando posteriormente estudio con compañeros de Neurofisiología impresiona de un probable trastorno de unión neuromuscular postsináptico.

Diagnóstico

Miastenia gravis generalizada antiMuSK positiva de predominio axial y proximal, con fenotipo pseudomiopático y fallo respiratorio, refractaria a tratamiento convencional.

Tratamiento

El paciente recibió secuencialmente: prednisona (hasta 80 mg/día) sin respuesta y con efectos adversos (Cushing); inmunoglobulinas IV (sin respuesta); rituximab (ciclo completo en enero de 2025) sin cambio clínico a los 10 meses de seguimiento, confirmándose como no respondedor según los criterios de Hehir et al². Se realizaron sesiones de plasmaféresis (febrero de 2025), logrando reducir la dependencia de VMNI de 20 a 11 horas diarias, estancándose en esa situación clínica. Ante la refractariedad y peso elevado del paciente (>100 kg), tras aprobación por Farmacia, se inició rozanolixizumab el 12 de noviembre de 2025.

Evolución

Ante la refractariedad clínica, se aprobó por Farmacia Hospitalaria el inicio de rozanolixizumab. Se administró la primera dosis el 12 de noviembre de 2025, sin incidencias inmediatas. En el momento del inicio del tratamiento, la situación basal del paciente reflejaba una puntuación MG-ADL de 5, manteniendo la necesidad de uso de VMNI durante 10-12 horas al día (uso nocturno continuo y periodos diurnos). Pendientes de valorar evolución clínica.

Discusión

Este caso subraya la complejidad del fenotipo antiMuSK, donde la debilidad cervical y respiratoria severa contrasta con la ausencia de ptosis, y donde los hallazgos EMG (potenciales breves, fibrilaciones) simulan una miopatía o enfermedad de motoneurona^{1,4}. Esta «pseudomiopatía» por MuSK, junto con la CPK normal, fue la causa del desafío diagnóstico inicial.

El manejo terapéutico constituyó el segundo reto. A diferencia de la MG antiAChR, los pacientes MuSK suelen presentar menor respuesta a los inhibidores de la acetilcolinesterasa y, paradójicamente, pueden ser refractarios o respondedores lentos al rituximab, como ocurrió en nuestro caso. La decisión de iniciar un inhibidor del FcRn (rozanolixizumab) se basó en la necesidad de una diana terapéutica distinta. Al bloquear el reciclaje de IgG, rozanolixizumab tiene el potencial de reducir drásticamente los niveles de IgG4 (subclase predominante en MuSK) en pocos días, ofreciendo una alternativa para pacientes con alta carga de enfermedad que han fallado a las terapias depletoras de células B^{5,6}.

Puntos clave del caso clínico

1. La MG antiMuSK puede presentarse con un fenotipo «miopático» (debilidad cervical/respiratoria, EMG con fibrilaciones) con CPK normal.
2. El rituximab es el *gold standard*, pero existen pacientes refractarios que requieren alternativas rápidas por riesgo vital.

3. El uso de inhibidores del FcRn está indicado como rescate en pacientes MuSK refractarios, basándose en la reducción directa de los títulos de autoanticuerpos patógenos.

Referencias bibliográficas

1. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology*. 2003;60(12):1978-1980.
2. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for antiMuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology*. 2017;89(10):1069-1077.
3. Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):383-394.
4. Lo YL, Leoh TH, Dan YF, et al. Muscle wasting and electromyographic changes in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Neurosci Lett*. 2006;405(1-2):151-3.
5. Habib AA, Sacconi S, Antonini G, et al. Efficacy and safety of rozanolixizumab in patients with muscle-specific tyrosine kinase autoantibody-positive generalised myasthenia gravis: a subgroup analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase III MycarinG study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024;17.
6. Evoli A, Alboini PE, Damato V, et al. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1412(1):82-89.

