

Protocolo de tratamiento para la Miastenia Gravis generalizada con anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (MGg AChR+)

Documento de consenso

Diciembre 2023



ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	3
2.	OBJETIVO Y FINALIDAD.....	3
3.	METODOLOGÍA	4
4.	GRUPO DE EXPERTOS	4
5.	DIAGNÓSTICO	5
6.	MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO.....	6
7.	TRATAMIENTO DE LA MGg AChR+	8
7.1.	TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA.....	11
7.2.	TIMECTOMÍA.....	11
7.3.	TRATAMIENTO CON CORTICOESTEROIDES.....	11
7.4.	TRATAMIENTO CON INMUNOSUPRESORES NO ESTEROIDEOS	13
7.5.	TRATAMIENTO CON EFGARTIGIMOD ALFA O RAVULIZUMAB	14
7.6.	TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES MGg AChR+ REFRACTARIOS	15
7.7.	TRATAMIENTO DE CRISIS MIASTÉNICAS EN PACIENTES CON MGg AChR+	16
7.	BIBLIOGRAFÍA	17

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular autoinmune rara, crónica, de curso fluctuante y evolución impredecible mediada por autoanticuerpos patógenos dirigidos contra diversos componentes postsinápticos de la unión neuromuscular, sobre todo contra el receptor de acetilcolina, que se manifiesta con debilidad/fatigabilidad muscular (1).

La mayoría de los pacientes inicialmente presenta síntomas oculares, sin embargo, más del 80% progresa a MG generalizada (MGg) durante los 2 primeros años tras iniciar la enfermedad (2).

Clínicamente, la MGg se caracteriza por la presencia de fatigabilidad y debilidad de la musculatura voluntaria, fluctuante a lo largo del día, que empeora con el ejercicio y mejora con el reposo. Los músculos más frecuentemente afectados son: músculos oculares, musculatura bulbar, músculos cervicales y/o músculos de las extremidades (3).

Los pacientes con MGg se clasifican en función de los síntomas oculares (diplopía y ptosis), bulbares (disartria, disfagia, claudicación mandibular, disnea) y de los músculos de las extremidades en 5 niveles de gravedad (según la clasificación de la *Myasthenia Gravis Foundation of America*) (4).

Inmunológicamente, el 85% de los pacientes con MGg y el 50% de los pacientes con MG ocular tienen autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR+). Los pacientes en los que no se detectan estos autoanticuerpos se denominan seronegativos. De éstos, alrededor de un 30-40% tienen autoanticuerpos contra el receptor de tirosina quinasa específico del músculo (MuSK+) y, de forma menos frecuente contra el receptor de lipoproteína-4 (LRP4+) (3). Todavía existe una pequeña proporción de pacientes en los que no se detectan ninguno de estos autoanticuerpos (MG triplemente seronegativa) (3).

Actualmente no existe un tratamiento curativo para la MG. El objetivo de las estrategias de tratamiento utilizadas es alcanzar la remisión o la expresión mínima de los síntomas (5). En España, se han publicado varias revisiones sobre el tratamiento de la MG, pero la incorporación de nuevos fármacos con mecanismos de acción más dirigidos hace necesario la actualización de las guías nacionales de tratamiento, para incorporar el posicionamiento de los nuevos fármacos en el esquema terapéutico actual (3,6).

Dado que tanto los inhibidores del receptor neonatal Fc (FcRn) como los inhibidores del complemento tienen su indicación en el tratamiento de pacientes con MGg AChR+, el presente protocolo de tratamiento se limitará a este subtipo de MG, sin abordar el tratamiento de la MG con autoanticuerpos anti-MuSK, u otros subtipos de MG.

2. OBJETIVO Y FINALIDAD

Este protocolo ha sido desarrollado por expertos españoles en el manejo de la MG con el objetivo de actualizar el protocolo de tratamiento de los pacientes con MGg AChR+ reflejando la evidencia más reciente y ajustándolo a las recomendaciones más actuales de la práctica clínica nacional e internacional, incluyendo los nuevos tratamientos aprobados y financiados en España recientemente.

3. METODOLOGÍA

Para el desarrollo de este documento de consenso se contó con la participación de 5 expertos con amplia experiencia en el área de la MG.

Se realizó una revisión de las guías nacionales (3) y recomendaciones internacionales (5) más recientes en el manejo de la MG, y se elaboró un cuestionario para la revisión y validación por parte del grupo de expertos sobre el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la MGg AChR+ en España. Se utilizó como base para el cuestionario el protocolo de tratamiento incluido en la guía de la Sociedad Catalana de Neurología publicada en 2020 (3).

Cada uno de los participantes contestó el cuestionario de manera individual en base a su experiencia clínica en el abordaje de estos pacientes.

Posteriormente, los resultados del cuestionario fueron recopilados y analizados. Se elaboró una propuesta de protocolo para el tratamiento de los pacientes con MGg AChR+, que se compartió en una primera sesión de discusión online en la que se validaron los resultados consolidados sobre las recomendaciones para el diagnóstico, monitorización y tratamiento de estos pacientes.

El protocolo final, que fue compartido con los expertos en una segunda sesión para su validación final por todos ellos, se incluye en el presente documento.

4. GRUPO DE EXPERTOS

Dra. Elena Cortés, Servicio de Neurología en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Cataluña

Dra. Raquel Hernández, Servicio de Neurología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis, Comunidad Valenciana

Dra. Eva Martínez, Coordinadora del equipo de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología en el Hospital Universitario Virgen Macarena, Andalucía

Dr. Julio Pardo, Coordinador de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología en el Hospital Clínico Universitario de Santiago, Galicia

Dr. Francisco Javier Rodríguez de Rivera, Coordinador del Grupo de Trabajo de Enfermedades Neuromusculares de la SEN. Servicio de Neurología en el Hospital Universitario La Paz, Comunidad de Madrid

5. DIAGNÓSTICO

Las pruebas para el diagnóstico de la MG se describen a continuación (Tabla 1):

- **Evaluación de los signos y síntomas de la MG**, que dependen de la musculatura implicada, siendo la manifestación clínica principal la fatigabilidad de la musculatura ocular, facial, cervical, bulbar y de las extremidades superiores e inferiores (3).
- **Evidencia electrofisiológica** de un defecto de transmisión neuromuscular a través de la estimulación nerviosa repetitiva a bajas frecuencias o la electromiografía de fibra aislada, siendo esta última la más sensible, con una sensibilidad cercana al 90% en pacientes con MG AChR+, pero solo del 75% para los pacientes con MG MuSK+. Además, la prueba no es específica ya que se han demostrado también alteraciones en la transmisión en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miopatías mitocondriales, distrofia oculofaríngea, pacientes tratados con toxina botulínica o con blefaroespasmos (3).
- **Examen neurológico** para examinar la fatigabilidad muscular. Además de la exploración neurológica, se recomienda la valoración del impacto de la MG en la vida diaria del paciente mediante la **escala MG-ADL** (*ver sección 6. Monitorización y seguimiento*).
- **Estudio de autoanticuerpos** frente a los receptores de acetilcolina (AChR) (técnica de elección: radioinmunoensayo), tirosina quinasa específica del músculo (MuSK) (técnica de elección: radioinmunoensayo) o receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4) (técnica de elección: inmunocitoquímica en células transfectadas). Esta prueba es realmente específica y confirmatoria para el diagnóstico de la MG autoinmune (3). En el caso de utilizar otras técnicas diferentes a las recomendadas, para valores <1nmol/L y clínica dudosa se recomienda confirmar los resultados utilizando la técnica de radioinmunoensayo.

Se pueden realizar otras pruebas adicionales que pueden facilitar el diagnóstico:

- **Prueba farmacológica** para demostrar una mejora inequívoca de la debilidad muscular al administrar un fármaco inhibidor de la acetilcolinesterasa. Para ello, se utiliza el test de edrofonio, que se basa en una mejoría rápida pero breve tras administrar el cloruro de edrofonio IV (siempre en ámbito hospitalario por la posibilidad de bradicardia intensa), y el test de piridostigmina, cuyo efecto se observa entre 30-60 minutos después de su administración y dura 4 horas. En ambos casos la valoración subjetiva del paciente debe realizarse con cautela, siendo necesario objetivar la respuesta en un músculo débil en la exploración basal.
- **Test de hielo** para el diagnóstico de la MG ocular. Esta prueba consiste en medir el grado de ptosis que presenta el paciente y aplicar unas bolsas de hielo en el ojo con ptosis durante dos minutos para evaluar la apertura de los párpados tras la administración del hielo. La prueba se considera positiva si hay un cambio de más de 2 milímetros (7).

Además de las pruebas confirmatorias del diagnóstico de la MG, se recomienda realizar siempre una **tomografía computarizada de tórax** para descartar un timoma (presente en un 10-15% de pacientes con MG) (8).

Tabla 1. Pruebas para el diagnóstico de la MG

Pruebas de diagnóstico	
Pruebas diagnósticas estándar	Pruebas diagnósticas adicionales
Evaluación de los signos y síntomas	Prueba farmacológica con fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa (test del edrofonio IV, test pirigdistigmina VO)
Examen neurológico para examinar la debilidad muscular asociada a la fatiga muscular	Test de hielo en caso de ptosis palpebral
Evidencia electrofisiológica de un defecto de transmisión neuromuscular (estimulación repetitiva a bajas frecuencias, EMG fibra aislada)	
Estudio de autoanticuerpos para confirmar el diagnóstico de MG autoinmune (Anti-AchR, anti-MuSK, anti-LRP4)	

Abreviaturas: **Anti-AchR**; autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina, **Anti-LRP4**; autoanticuerpos contra la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína 4, **Anti-MuSK**; autoanticuerpos contra la tirosina quinasa muscular, **EMG**; electromiografía, **IV**; intravenoso, **MG**; miastenia gravis, **VO**; vía oral.

6. MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO

Las escalas recomendadas para la monitorización y la frecuencia de seguimiento de los pacientes se resumen en la Tabla 2.

Durante las consultas de seguimiento se recomienda utilizar la **escala MG-ADL** reportada por el paciente que evalúa el impacto de la MG en las actividades de la vida diaria (3). Esta escala está compuesta por 8 dominios, y ha sido validada por la MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) (3). Las puntuaciones más altas representan un deterioro más grave del paciente. Esta escala permite determinar la puntuación basal y valorar la evolución clínica de los pacientes durante las consultas de seguimiento, siendo una reducción de 2 puntos una mejora clínicamente significativa (9).

Existen otras escalas que se pueden utilizar en consulta de manera complementaria:

- La **escala PIS** (*Post Intervention Status*) se realiza por el médico especialista para evaluar el estado post-tratamiento pero no es sensible a pequeños cambios en el estado de la MG (4,10,11).
- La **escala QMG** (*Quantitative Myasthenia Gravis*) se realiza por el médico especialista en consulta y consta de 13 dominios para evaluar la debilidad muscular asociada a la fatiga. La obtención de puntuaciones más altas es representativa de un deterioro más grave. Una reducción de 3 puntos se considera una mejora clínicamente significativa (11–13).
- La **escala MGC** (*MG Composite*) se realiza por el médico especialista para evaluar el estado clínico de los pacientes y la respuesta al tratamiento. Posee la ventaja de que está ponderada por la significación clínica e incorpora resultados informados por los pacientes. Un cambio de 3 puntos se considera clínicamente significativo (10,11,14).

La frecuencia de las visitas de seguimiento es individualizada y se establecen en función de la gravedad del paciente y las intervenciones terapéuticas que se quieran valorar. De forma general, la frecuencia de visita para los pacientes con **MGg más leves (MGFA II) es de 2 a 6 meses**; mientras que la frecuencia de seguimiento de los **pacientes más graves (MGFA III-IV) es de 1-3 meses**.

Tabla 2. Escalas recomendadas durante la monitorización de la MG y frecuencia de las consultas de seguimiento

Escalas recomendadas (monitorización y seguimiento)	Frecuencia de seguimiento de los pacientes
MG-ADL (<i>MG-Activities of Daily Living</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con MGg II cada 2-6 meses • Pacientes con MGg III-IV cada 1-3 meses <p style="text-align: center;"><i>(Siempre en función de la evolución clínica)</i></p>
Escalas adicionales recomendadas	
PIS (<i>Post Intervention Status</i>)	
QMG (<i>Quantitative Myasthenia Gravis</i>)	
MGC (<i>MG Composite</i>)	

7. TRATAMIENTO DE LA MGg AChR+

El manejo de la MGg AChR+ incluye **tratamiento sintomático** (anticolinesterásicos), **tratamiento inmunosupresor crónico** (corticoesteroides e inmunosupresores no esteroideos), **tratamientos inmunomoduladores de efecto rápido pero de corta duración**, solo para situaciones graves (inmunoglobulinas IV (IVIg) y recambio plasmático terapéutico (PLEX)), y **tratamiento quirúrgico** (tímectomía). Además, recientemente se han financiado en España dos nuevas **moléculas dirigidas en el tratamiento de la MGg**, un inhibidor del FcRn (efgartigimod alfa) (15) y un inhibidor del complemento (ravulizumab) (16). Existen otros inhibidores del FcRn (rozanolixizumab, nipocalimab, batoclimab) y del complemento (zilucoplan) que han demostrado su eficacia en estudios de Fase II o Fase III, pero cuya comercialización no se prevé de forma inminente. Eculizumab no ha sido financiado para su comercialización en España en esta indicación, por lo que tampoco se ha incluido en el esquema terapéutico propuesto.

El algoritmo de tratamiento de la MGg AChR+ se muestra en la Figura 1. Las dosis recomendadas para cada uno de los fármacos incluidos en el algoritmo se describen en la Tabla 3.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la MGg AChR+

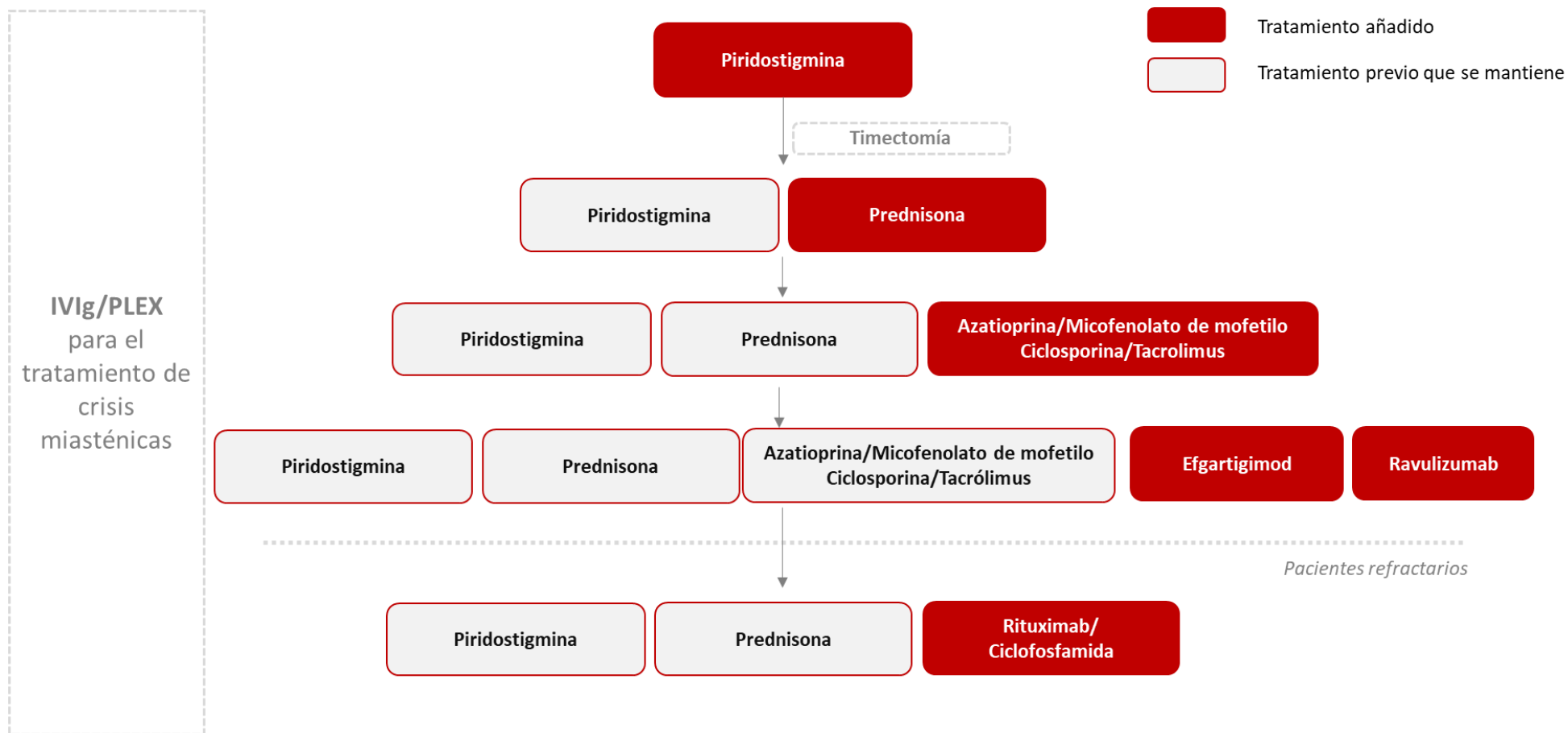


Tabla 3. Resumen de la posología de los tratamientos incluidos en el algoritmo de tratamiento para la MGg AChR+

Fármaco	Posología recomendada
Piridostigmina	<ul style="list-style-type: none"> Dosis inicial: 30-60mg vía oral (VO), 3-4 veces/día. Dosis máxima: 60mg VO, 6 veces/día.
Neostigmina	<ul style="list-style-type: none"> Dosis: 1mg, 4-6 veces/día vía administración intramuscular (IM).
Prednisona	<ul style="list-style-type: none"> Dosis inicial baja: 15mg/día VO hasta 60mg/día. Dosis inicial alta: 1mg/kg/día VO. Dosis máxima mantenimiento: 20mg cada 48 horas o 10mg/día.
Azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> 100-150mg, repartidos en 1-3 tomas/día VO.
Micofenolato de mofetilo	<ul style="list-style-type: none"> Dosis inicial: 500mg, 2 veces/día VO; Aumentar hasta 1.000mg, 2 veces/día; Dosis máxima 3.000mg/día.
Ciclosporina	<ul style="list-style-type: none"> 50mg, 2 veces/día VO; Aumentar hasta niveles sanguíneos entre 100-150mg.
Tacrólimus	<ul style="list-style-type: none"> Dosis inicial: 0,1mg/kg/día VO repartidos en dos tomas diarias. Posteriormente, aumentar de forma progresiva hasta obtener niveles sanguíneos de 7-8ng/ml.
Efgartigimod alfa (15)	<ul style="list-style-type: none"> Dosis recomendada: 10mg/kg en perfusión intravenosa (IV) de 1 hora, que se debe administrar en ciclos de perfusiones una vez a la semana durante 4 semanas. Los ciclos de tratamiento siguientes se deben administrar según dicte la evaluación clínica. La frecuencia de los ciclos de tratamiento puede variar en función del paciente. En el programa de desarrollo clínico, el momento más temprano para iniciar un ciclo de tratamiento siguiente fue 7 semanas a partir de la perfusión inicial del ciclo anterior. No se ha establecido la seguridad en caso de iniciar los ciclos siguientes antes de 7 semanas a partir del inicio del ciclo de tratamiento anterior.
Ravulizumab (16)	<ul style="list-style-type: none"> Dosis recomendada: consiste en una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento, administradas mediante perfusión IV. Las dosis que se administrarán se basarán en el peso corporal del paciente, como se muestra a continuación: <ul style="list-style-type: none"> ≥40 a < 60 kg de peso corporal: 2.400mg de carga en perfusión IV. Posteriormente 3.000mg de mantenimiento cada 8 semanas en perfusión IV. ≥60 a < 100 kg de peso corporal: 2.700mg de carga en perfusión IV. Posteriormente 3.300mg de mantenimiento cada 8 semanas en perfusión IV. ≥100 kg de peso corporal: 3.000mg de carga en perfusión IV. Posteriormente 3.600mg de mantenimiento cada 8 semanas en perfusión IV.
Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> 375mg/m² de superficie corporal, 4 dosis semanales en perfusión IV o 4 dosis semanales + 2 mensuales en perfusión IV. 1g en dos dosis separadas en dos semanas en perfusión IV.
Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> 500mg/m²/día VO; 1-2mg/kg/día en perfusión IV.

Nota: Solo se han incluída las referencias a las fichas técnicas de efgartigimod alfa y ravulizumab, las dos nuevas moléculas en el tratamiento de la MGg.

7.1. TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA

Fármacos recomendados y posología: Se recomienda el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa como primera opción de tratamiento sintomático, **siendo la piridostigmina el más utilizado**. Generalmente se inicia con una **dosis de 30mg 3-4 veces/día** y se va aumentando progresivamente hasta **un máximo de 60mg, 6 veces/día**. La dosis máxima siempre debe estar limitada por la aparición de efectos adversos (cólicos abdominales, diarrea, náuseas, aumento de secreciones bronquiales, salivación, bradicardia, calambres, fasciculaciones).

- **En caso de disfagia grave**, se recomienda el uso de piridostigmina por sonda nasogástrica a las dosis mencionadas. En caso de disfagia leve, se recomienda la administración de piridostigmina media hora/una hora antes de las comidas.
- Existen otras **situaciones especiales**, como pacientes que requieren cirugía, pacientes con crisis miasténica o en aquellos casos en los que sea imposible la administración oral o por sonda nasogástrica, en las que se recomienda el uso de **neostigmina intramuscular a una dosis de 1mg, 4-6 veces/día**.

Paciente no controlado: Aquel paciente que, a pesar del tratamiento, presenta síntomas incapacitantes, o imposibilidad de realizar actividades que realizaba previamente, o efectos secundarios limitantes. En estos pacientes se recomienda añadir una segunda línea de tratamiento con corticoesteroides.

7.2. TIMECTOMÍA

La timectomía está indicada en todos los pacientes con timoma. En la MG no asociada a timoma, un ensayo clínico que comparaba la timectomía con el tratamiento médico con prednisona ha demostrado una mejoría clínica sostenida de al menos 3 años después de la cirugía en pacientes menores de 65 años con MGg AChR+ (17).

7.3. TRATAMIENTO CON CORTICOESTEROIDES

Fármacos recomendados y posología: Se recomienda **añadir prednisona junto con piridostigmina**.

- En pacientes con **formas leves de MGg sin afectación bulbar** se recomienda **iniciar el tratamiento con prednisona a dosis de 15mg/día e ir aumentando progresivamente hasta una dosis máxima de 60mg/día**. Si se alcanza el control de los síntomas, se recomienda la administración de prednisona en días alternos e ir reduciendo de forma progresiva hasta alcanzar la dosis mínima eficaz.
- **En caso de pacientes con MGg moderada-grave o en situaciones de crisis miasténica inminente**, en las que se necesite inducir una remisión clínica rápida, **se utilizan dosis de 1mg por kilogramo de peso al día durante 4 semanas de prednisona**, hasta lograr una mejoría clínica. Posteriormente, se recomienda la administración de prednisona en días alternos y reducir de forma progresiva hasta alcanzar la dosis mínima efectiva.
- **Al iniciar la prednisona a dosis altas (1 mg/kg/día), algunos pacientes pueden experimentar un empeoramiento transitorio de los síntomas en los primeros 7-10 días**

de tratamiento. Por ello, en casos moderados/graves, con clínica bulbar, o pacientes ancianos o que viven lejos del centro hospitalario, se recomienda hospitalizar al paciente.

- **Monitorización:** Antes del tratamiento con corticoesteroides se recomienda descartar tuberculosis latente y actualizar el calendario vacunal incluyendo vacuna antigripal y antineumocócica. Durante el tratamiento, se recomienda realizar analíticas y controles de glucemia e hipertensión arterial (HTA). Es aconsejable remitir al reumatólogo a aquellos pacientes que van a estar durante un periodo prolongado con dosis mayores de 10mg/día, para valorar realizar densitometría y tratamiento de la osteoporosis.

Desescalada: Una vez alcanzado el control de los síntomas, se recomienda reducir progresivamente la dosis de piridostigmina hasta su completa retirada y, posteriormente, realizar el mismo proceso con la prednisona.

Paciente no controlado: Se considera un paciente no controlado cuando la dosis de prednisona no se puede reducir por debajo de los 20mg cada 48 horas o 10mg al día debido a síntomas persistentes o en casos en los que la reducción de la dosis implica un empeoramiento o reaparición de los síntomas. En estos pacientes se recomienda añadir un inmunosupresor no esteroideo como ahorrador de corticoesteroides. El tipo de inmunosupresor dependerá del tiempo de inicio de acción, balance beneficio/efectos adversos, comorbilidades del paciente y experiencia del facultativo. En general, los de primera elección suelen ser la azatioprina o el micofenolato de mofetilo. Si la situación clínica del paciente requiere un inicio de acción más rápido, se puede utilizar la ciclosporina o el tacrólimus. En los pacientes que no respondan adecuadamente a estos inmunosupresores se emplearía como primera opción efgartigimod alfa o ravulizumab.

El uso de rituximab o ciclofosfamida estaría limitado a casos refractarios debido a sus graves efectos adversos (3) (Figura 1).

7.4. TRATAMIENTO CON INMUNOSUPRESORES NO ESTEROIDEOS

Fármacos recomendados y posología: De forma general se recomienda añadir **azatioprina** como primer fármaco inmunosupresor no esteroideo a dosis inicial de 50mg/día y luego hasta 150mg/días repartidos en 1-3 tomas. La azatioprina es un fármaco bien tolerado, pero con un inicio de acción retardado, normalmente 8-12 meses tras la administración. Como alternativa a la azatioprina se recomienda el **micofenolato de mofetilo** a dosis de 500mg dos veces/día, aumentando hasta 1.000mg dos veces/día con una dosis máxima de 3.000mg/día. El micofenolato de mofetilo tiene un tiempo de inicio de acción menor, aproximadamente 6 meses, pero se dispone de menos evidencia.

En aquellos pacientes en los que se necesita un inicio de **acción más rápido**, por ejemplo, en pacientes con afectación bulbar o MGg con debilidad moderada-grave (MGFA III-IV), se recomienda añadir **ciclosporina a una dosis inicial de 50mg dos veces/día. A las dos semanas, se realizará un control de niveles para valorar si es preciso aumentar la dosis hasta conseguir niveles de entre 100-150ng/ml (fase de titulación). Posteriormente se realizarán análisis periódicos de niveles para evitar toxicidad.** La ciclosporina se asocia a un mayor número de efectos adversos que la azatioprina o el micofenolato mofetilo (p.ej.: HTA, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad) (3). Otro inconveniente son las frecuentes interacciones farmacológicas. También se puede utilizar **tacrólimus** como alternativa a la ciclosporina, ya que tienen un mecanismo de acción muy similar, a dosis de **0,1mg/kg de peso repartidas en dos tomas diarias.** Posteriormente, se recomienda aumentar la dosis de forma progresiva hasta obtener niveles sanguíneos de 7-8ng/ml. Se debe tomar en ayunas y **tiene menor nefrotoxicidad que la ciclosporina.**

Monitorización: En general, se recomienda realizar pruebas complementarias como análisis sanguíneos periódicos, con control de hemograma y función renal y hepática, niveles de fármaco en sangre (en caso de estar en tratamiento con ciclosporina o tacrólimus). Se recomienda una periodicidad de las analíticas mensual durante los primeros 3 meses, posteriormente a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses si no hay alteraciones.

Desescalada: Una vez se alcance el control de los síntomas de manera prolongada, se recomienda retirar en primer lugar y muy progresivamente la piridostigmina para valorar si el paciente permanece asintomático, en segundo lugar, la prednisona y, por último, el inmunosupresor ahorrador de corticoesteroides de forma muy lenta. El inmunosupresor no suele reducirse hasta pasados dos años con síntomas controlados. En algunos casos, la piridostigmina se puede mantener como tratamiento a demanda.

Paciente no controlado: En aquellos pacientes en los que a pesar de estar en tratamiento con piridostigmina, prednisona y un inmunosupresor no esteroideo, se mantienen síntomas incapacitantes, no pueden realizar las actividades que realizaban previamente o presentan efectos adversos, se recomienda el uso de efgartigimod alfa o ravulizumab.

7.5. TRATAMIENTO CON EFGARTIGIMOD ALFA O RAVULIZUMAB

Efgartigimod alfa¹: Es un fragmento Fc de IgG1 humana modificada para tener una mayor afinidad con el receptor neonatal para el Fc (FcRn). Efgartigimod alfa compite con la unión de la IgG endógena, previniendo el reciclaje mediado por FcRn de las IgG y resultando en un aumento de la degradación de las IgG, incluyendo autoanticuerpos patogénicos de IgG (15).

En un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, se ha visto que efgartigimod alfa presenta un inicio de acción rápido y buena tolerancia, con escasos efectos secundarios y de leve intensidad, siendo los principales cefalea y nasofaringitis (18).

- **Criterios de tratamiento:** Como complemento de la terapia estándar para el tratamiento de pacientes adultos con MGg AChR+ (15).
- **Posología:** La dosis recomendada es **10 mg/kg en perfusión intravenosa de 1 hora, que se debe administrar en ciclos de perfusiones una vez a la semana durante 4 semanas.** Los ciclos de tratamiento siguientes se deben administrar según dicte la evaluación clínica. La frecuencia de los ciclos de tratamiento puede variar en función del paciente. En el programa de desarrollo clínico, el momento más temprano para iniciar un ciclo de tratamiento siguiente fue 7 semanas a partir de la perfusión inicial del ciclo anterior. No se ha establecido la seguridad en caso de iniciar los ciclos siguientes antes de 7 semanas a partir del inicio del ciclo de tratamiento anterior (15).
- **Monitorización:** Evolución clínica del paciente.
- **En determinadas situaciones como necesidad de respuesta rápida al tratamiento (paciente con MGg III-IV) y/o pacientes en los que no sea adecuado emplear inmunosupresores (p.ej.: pacientes con cáncer, nefropatía, hepatopatía) se podría valorar el uso de efgartigimod alfa añadido a prednisona como primera opción de tratamiento².**

Ravulizumab³: Es un anticuerpo monoclonal que se une de forma específica a la proteína del Complemento C5, inhibiendo su escisión en C5a y C5b, impidiendo así la acción del complejo de ataque a la membrana (MAC), uno de los tres mecanismos implicados en la MGg AChR+ mencionados previamente (16).

En un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo ravulizumab demostró beneficio clínico, con inicio de acción rápido, con buena tolerancia y escasos efectos secundarios de intensidad leve (cefalea, diarrea, nasofaringitis, infecciones respiratorias de vías altas) (19,20).

- **Criterios de tratamiento:** En pacientes adultos con MGg AChR+ de forma complementaria al tratamiento convencional. Antes de iniciar el tratamiento con ravulizumab los pacientes deben estar vacunados frente a *Neisseria meningitidis*. Ravulizumab debe administrarse con precaución en pacientes con infecciones sistémicas activas (16).

¹ Efgartigimod alfa está financiado en España para pacientes con MGg AChR+ clase II-IV, con una puntuación ≥ 5 en la escala MG-ADL y no controlados tras tratamiento con piridostigmina y corticosteroides y al menos dos terapias inmunosupresoras convencionales.

² Recomendación emitida por el grupo de expertos. Indicación no incluida en la ficha técnica autorizada.

³ Ravulizumab está financiado en España para pacientes con MGg AChR+ clase II-IV, con una puntuación ≥ 6 en la escala MG-ADL y no controlados tras tratamiento con piridostigmina y corticosteroides y al menos dos terapias inmunosupresoras convencionales.

- **Posología:** Se debe administrar una dosis de carga, seguida de dosis de mantenimiento una vez cada 8 semanas en perfusión IV, comenzando a las dos semanas tras la dosis de carga (16).

Intervalo de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)	Dosis de mantenimiento (mg)	Intervalo de administración
≥40 a < 60	2.400	3.000	Cada 8 semanas
≥60 a < 100	2.700	3.300	Cada 8 semanas
≥ 100	3.000	3.600	Cada 8 semanas

- **Monitorización:** Se debe monitorizar a todos los pacientes para detectar cualquier signo precoz de infección y sepsis meningocócicas. Si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se tratará con antibióticos adecuados.
- **En determinadas situaciones como necesidad de respuesta rápida al tratamiento (paciente con MGg III-IV) y/o pacientes en los que no sea adecuado emplear inmunosupresores (p.ej: pacientes con cáncer, nefropatía, hepatopatía) se podría valorar el uso de ravulizumab añadido a prednisona como primera opción de tratamiento⁴.**

Desescalada: Una vez alcanzado el control de los síntomas, se recomienda valorar si es posible disminuir la dosis de corticoesteroides hasta eliminación y posteriormente valorar si es posible retirar el inmunosupresor, **manteniendo a los pacientes a dosis estables de piridostigmina y efgartigimod alfa/ravulizumab.**

Nota⁵: El informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de efgartigimod alfa concluye: “A falta de comparaciones directas y contando con una única comparación indirecta que presenta ciertas limitaciones, no es posible establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica de efgartigimod alfa con ravulizumab.(..) Sin embargo, se debe tener en cuenta que, en sus respectivos ensayos pivotaes, efgartigimod alfa alcanza los umbrales de relevancia clínica establecidos en la literatura para las escalas MG-ADL y QMG, mientras que la relevancia clínica del beneficio aportado por ravulizumab se puede considerar incierta. Por ello, se recomienda el uso preferente de efgartigimod alfa y reservar el uso de ravulizumab a aquellos casos en los que el uso de efgartigimod alfa no se considere adecuado” (21).

7.6. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES MGg AChR+ REFRACTARIOS

Los pacientes con MGg que no responden o continúan sintomáticos a pesar del tratamiento con corticoesteroides y 2 tratamientos inmunosupresores y/o presentan efectos adversos graves al tratamiento inmunosupresor y/o requieren de tratamiento continuado con inmunoglobulina intravenosa (IVIg) o recambio plasmático terapéutico (PLEX) se consideran refractarios. Estos pacientes deben tratarse con efgartigimod alfa o ravulizumab antes de

⁴ Recomendación emitida por el grupo de expertos. Indicación no incluida en la ficha técnica autorizada.

⁵ Esta información refleja las recomendaciones del documento regulatorio *Informe de Posicionamiento Terapéutico* publicado por la AEMPs y no refleja una recomendación emitida por el grupo de expertos.

intentar las siguientes dos opciones terapéuticas que disponen de menos evidencia y que presentan más efectos adversos.

Fármacos recomendados y posología: Las alternativas terapéuticas disponibles para los pacientes refractarios son **rituximab o ciclofosfamida**. Aunque el rituximab es un fármaco muy útil en la MG anti-MuSK, su eficacia en la MGg AChR+ todavía es incierta dados los resultados divergentes obtenidos en dos estudios de fase I (22,23). Sin embargo, se utiliza ampliamente en la práctica clínica en pacientes refractarios en base a series de casos y recomendaciones de expertos. Las pautas más utilizadas son: dosis de 1g en dos dosis separadas en dos semanas, o bien 375mg por m² de superficie corporal una vez a la semana durante 4 semanas o 375mg por m² de superficie corporal una vez a la semana durante cuatro semanas junto a una dosis de 375mg por m² mensual durante dos meses. En cuanto a la **ciclofosfamida**, la dosis recomendada para administrar ciclofosfamida de forma oral es **1-2mg/kg de peso al día**, mientras que la dosis recomendada para administrar ciclofosfamida de forma intravenosa es **750mg/m² de superficie corporal al día**. Se debería limitar a aquellos casos ultra-refractarios debido a sus graves efectos adversos (mielosupresión, cistitis hemorrágica, toxicidad cardíaca, pulmonar y renal, entre otros).

7.7. TRATAMIENTO DE CRISIS MIASTÉNICAS EN PACIENTES CON MGg AChR+

En caso de crisis miasténica se recomienda el uso de inmunoglobulinas IV (IVIg) a dosis de 2g por kilogramo de peso repartidas en 3-5 días o sesiones de recambio plasmático terapéutico (PLEX) en días alternos con recambios de 2-3 litros de sangre (5-7 sesiones, o más si el paciente lo requiere).

La eficacia de ambos tratamientos es similar y la elección se basa sobre todo en las comorbilidades del paciente, en la disponibilidad de estos y en la experiencia del facultativo con dichos tratamientos.

Las inmunoglobulinas IV también se suelen utilizar en situaciones de empeoramiento clínico agudo (crisis inminente), antes de la timectomía u otras cirugías en caso de que la situación clínica del paciente lo requiera, para prevenir un posible empeoramiento en pacientes con MGg que precisan inicio de corticoesteroides a altas dosis (sobre todo en caso de afectación bulbar), y en ocasiones, como tratamiento periódico en pacientes que no se controlan satisfactoriamente con los inmunosupresores o presentan intolerancia a los mismos (24).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 May;5(1):30.
2. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008 Feb;37(2):141–9.
3. Cortés E, Isla I, Álvarez R, Díaz J, Gallardo E, Querol L. Guies mèdiques de la Societat Catalana de Neurologia. Diagnòstic i tractament de la Miastènia Gravis. 2022 [cited 2023 Aug 16]; Available from: https://www.scneurologia.cat/wp-content/uploads/2020/04/Guia-Diagn%C3%B2stic-i-Tractament-de-la-Miastenia-Gravis_Societat-Catalana-de-Neurologia_2020_ok.pdf
4. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(1):327–34.
5. Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezanía K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. *J Clin Med*. 2022 Mar;11(6).
6. M García D, Pardo B, Ainz L, Palomino A, Oliván JA, GM. Manual de práctica clínica en neurofarmacología, start & stop. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN. 2019 [cited 2023 Aug 17];245–62. Available from: https://www.sen.es/pdf/guias/RecomendacionesNeurofarmacologia2019_v6.pdf
7. Golnik KC, Pena R, Lee AG, Eggenberger ER. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 1999 Jul 1;106(7):1282–6.
8. Giraldo LM, Duque C, Uribe CS, Hernández OH. Síntomas de miastenia grave en un paciente con antecedente de timentomía por timoma invasor. *Biomédica [Internet]*. 2015 Dec 1 [cited 2023 Aug 17];35(4):475–9. Available from: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2756/2962>
9. Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R, Riggs K, Leighton T, Phillips GA. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. *Muscle Nerve*. 2022;65(6):630–9.
10. Benatar M, Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, Guptill JT, Baggi F, et al. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. *Muscle Nerve*. 2012 Jun;45(6):909–17.
11. Myasthenia Gravis Foundation of America [Internet]. [cited 2023 Aug 17]. Available from: <https://myasthenia.org/Portals/0/MGFA%20-%20PIS.pdf>
12. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 May;841:769–72.
13. Katzberg HD, Barnett C, Merckies ISJ, Bril V. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. *Muscle Nerve*. 2014 May;49(5):661–5.
14. Sadjadi R, Conaway M, Cutter G, Sanders DB, Burns TM. Psychometric evaluation of the myasthenia gravis composite using Rasch analysis. *Muscle Nerve*. 2012 Jun;45(6):820–5.

15. European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica Vyvgart®. 2022 [cited 2023 Aug 17]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_es.pdf
16. European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica Ultomiris®. 2019 [cited 2023 Aug 17]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_en.pdf
17. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016 Aug;375(6):511–22.
18. Howard JFJ, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021 Jul;20(7):526–36.
19. Meisel A, Annane D, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol*. 2023;270(8):3862–75.
20. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Summary of Research: Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *Neurol Ther* [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 17]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37351816/>
21. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de efgartigimod alfa (Vyvgart ®) en Miastenia Gravis Generalizada. 2023;1–30. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IP-T-173-Efgartigimod-alfa-vyvgar-miastenia.pdf>
22. 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 Nov;79(11):1105–12.
23. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, et al. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology*. 2021 Dec;98(4):e376-89.
24. García Estévez DA, Pardo Fernández J. Miastenia gravis. Actualización diagnóstica y terapéutica. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2023 Aug 11 [cited 2023 Aug 16];161(3):119–27. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-miastenia-gravis-actualizacion-diagnostica-terapeutica-S002577532300218X>

Estudio desarrollado en colaboración con

