

Exploración neuropsicológica de la miastenia gravis: evaluación de funciones cognitivas, emocionales y factores asociados

Maddalen García Sanchoyerto



Neuro-e-Motion
Equipo de Investigación sobre aspectos Neuropsicológicos
y Psicosociales de las Enfermedades Raras

Doctorado en Psicología
Departamento de Psicología
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Deusto

 **Deusto**
Universidad de Deusto
Deustuko Unibertsitatea
University of Deusto



Universidad de Deusto
Deustuko Unibertsitatea
University of Deusto

Facultad de Ciencias de la Salud
Programa de Doctorado en Psicología
Departamento de Psicología

Exploración neuropsicológica de la miastenia gravis: evaluación de funciones cognitivas, emocionales y factores asociados

Tesis doctoral presentada por Maddalen García Sanchoyerto,
para obtener el título de Doctora por la Universidad de Deusto
de acuerdo con los requisitos del título de Doctorado Internacional

Doctoranda

Maddalen García Sanchoyerto

Director

Directora

Dr. Imanol Amayra Caro

Dra. Monika Salgueiro Macho

Bilbao, septiembre 2025

Esta tesis se ha desarrollado en el Equipo de Investigación Neuro-e-Motion (Equipo de Investigación sobre aspectos Psicosociales de las Enfermedades Raras Neuromusculares, Neuromotoras y del Neurodesarrollo), perteneciente al Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Deusto. El Equipo Neuro-e-Motion ha sido reconocido por el Gobierno Vasco (Categoría B).

Este proyecto ha recibido financiación por parte de la Universidad de Deusto bajo el “Programa de Ayudas para Formación de Personal Investigador” [FPI UD_2022_03 a Maddalen García Sanchoyerto].

El Dr. Imanol Amayra Caro, Catedrático de la Universidad de Deusto e Investigador Principal del Equipo Neuro-e-motion, así como la Dra. Monika Salgueiro Macho, Profesora Agregada en la Facultad de Psicología de la UPV/EHU, certifican como directores que la tesis titulada **“Exploración neuropsicológica de la miastenia gravis: evaluación de funciones cognitivas, emocionales y factores asociados”** representa un trabajo de investigación original, el cual es presentado por Maddalen García Sanchoyerto para obtener el título de Doctora.

Director

Directora

Dr. Imanol Amayra Caro

Dra. Monika Salgueiro Macho

Bilbao, septiembre 2025

Agradecimientos

Agradecimientos

*Nire familia eta lagunei,
bihotzez.*

Cita

Índice de contenidos

Índice de contenidos	xiii
Índice de tablas	xvii
Índice de figuras	xviii
<i>Prefacio</i>	<i>xxi</i>
<i>Glosario de abreviaturas</i>	<i>xxiii</i>
Abstract	25
Resumen	27
1. Introducción	31
1.1 Miastenia gravis	31
1.1.1 Contexto histórico	31
1.1.2 Definición y clasificación	33
1.1.3. Epidemiología de la miastenia gravis	44
1.1.4. Etiopatogenia de la miastenia gravis.....	46
1.1.5. Manifestaciones clínicas: signos y síntomas.....	51
1.1.6. Curso de la enfermedad.....	56
1.1.7. Tratamiento y pronóstico	57
1.2. Psicología y miastenia gravis.....	58
1.2.1. Introducción a las implicaciones psicológicas en MG.....	58
1.2.2. Evidencia científica: prevalencia de síntomas psicológicos en MG.....	60
1.2.3. Moduladores del impacto psicológico	61
1.2.4. Hacia un abordaje integral de la miastenia gravis: implicaciones clínicas	63
1.3. Cognición y miastenia gravis.....	64
1.3.1. Introducción a la afectación cognitiva en la miastenia gravis.....	64
1.3.2. Revisión de la evidencia científica sobre las alteraciones cognitivas en miastenia gravis.....	65
1.3.3. Dominios cognitivos afectados en la miastenia gravis	68
1.3.4. Factores moduladores del rendimiento cognitivo en la MG.....	71
1.3.5. Limitaciones metodológicas en los estudios cognitivos de la MG.....	72
1.4. Nuevas formas de evaluación: Tele-Neuropsicología	73
1.4.1. Telepsicología y Tele-Neuropsicología: introducción y fundamentos	73
1.4.2. Evidencia científica sobre la viabilidad y validez de la Tele-Neuropsicología	74
1.4.3. Tele-Neuropsicología en el contexto de enfermedades neuromusculares y raras	76
1.4.4. Tele-Neuropsicología en miastenia gravis	78
1.4.4. Justificación de la investigación en Tele-Neuropsicología en miastenia gravis.....	78
1.5. Justificación del estudio	79
2. Objetivos e hipótesis	85
2.1. Estudio I.....	85

2.2. Estudio II.....	87
2.3. Estudio III	88
3. Métodos	93
3.1. Estudio I.....	93
3.1.1. Muestra.....	93
3.1.2. Materiales e instrumentos	95
3.1.3. Procedimiento	97
3.1.4. Análisis estadísticos	97
3.1.5. Declaración ética	98
3.2. Estudio II.....	98
3.2.1. Muestra.....	98
3.2.2. Materiales e instrumentos	100
3.2.3. Procedimiento	104
3.2.4. Análisis estadísticos	104
3.2.5. Declaración ética	105
3.3. Estudio III	105
3.3.1. Muestra.....	105
3.3.2. Materiales e instrumentos	109
3.3.3. Procedimiento	110
3.3.4. Análisis estadísticos	111
3.3.5. Declaración ética	112
4. Resultados	115
4.1. Estudio I.....	115
4.1.1. Análisis de diferencias entre grupos clínico y control	115
4.1.2. Diferencias en el reconocimiento entre el grupo clínico y control	115
4.1.2. Relación entre el reconocimiento facial y el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en personas con MG.....	117
4.1.3. Análisis del impacto clínico en el reconocimiento facial y emocional....	117
4.1.4. Diferencias entre los subtipos de MG	119
4.2. Estudio II.....	120
4.2.1. Características sociodemográficas, clínicas y neuropsiquiátricas de los grupos.....	120
4.2.2. Diferencias entre el grupo clínico y control en memoria y funciones ejecutivas.....	122
4.2.3. Análisis de regresión jerárquica para la memoria verbal inmediata y a largo plazo	123
4.2.3. Análisis de regresión jerárquica para la concentración y atención selectiva	125
4.2.5. Análisis de mediación: el papel de la concentración en la relación entre la fatiga y memoria verbal	127
4.2.7. Influencia de variables clínicas en el rendimiento cognitivo en pacientes con MG.....	127
4.3. Estudio III	129

4.3.1. Características sociodemográficas, clínicas y neuropsiquiátricas de los grupos	129
4.3.2 Análisis comparativo de las modalidades de evaluación neuropsicológicas	130
Rendimiento neuropsicológico según la modalidad de evaluación en participantes con miastenia grave y en controles sanos	132
4.3.3 Análisis comparativo neuropsicológico entre grupo clínico y grupo control	132
5. Discusión	137
5.1 Alteraciones cognitivas en miastenia gravis	137
5.1.1 Reconocimiento de expresiones faciales emocionales en miastenia gravis	139
5.1.2 Memoria en miastenia gravis	144
5.1.3 Funciones ejecutivas en MG	146
5.2 Influencia de variables neuropsiquiátricas en la cognición.....	148
5.3 Viabilidad de la Tele-Neuropsicología en la evaluación de miastenia gravis .	151
5.4 Limitaciones y futuras líneas de investigación	152
6. Conclusions	159
Referencias	163
Anexos.....	201
Anexo I. <i>Estudio I</i> : Facial and Emotion Recognition Deficits in Myasthenia Gravis	201
Anexo II. <i>Estudio II</i> : Disrupted Attention as a Mediator of Fatigue-Related Memory Impairment in Myasthenia Gravis: A Cross-Sectional Study.....	202
Anexo III. <i>Estudio III</i> Equivalence of Tele-Neuropsychology and Face-to-face in myasthenia gravis: A comparative study of cognitive assessment	203
Anexo IV Dictamen del Comité de Ética	204
Anexo V Formulario ad hoc para la recogida de datos.....	205
Anexo VI. Escala analógica visual	207
Anexo VII. Trabajos adicionales	208

Índice de tablas

Introducción

Tabla 1.1 Formas de presentación de la miastenia gravis según los diferentes criterios de clasificación..... 43

Tabla 1.2 Signos y síntomas MG con ejemplos de testimonios 55

Muestra

Estudio I

Tabla 3.1 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra 94

Estudio II

Tabla 3.2 Características clínicas y sociodemográficas de la muestra total 99

Estudio III

Tabla 3.3 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra total 107

Resultados

Estudio I

Tabla 4.1 Diferencias en el reconocimiento facial y el reconocimiento de expresiones faciales emocionales entre el grupo clínico y el grupo control 116

Tabla 4.2 MANCOVA para el reconocimiento facial y el reconocimiento de expresiones faciales, controlando el efecto de la sintomatología ansiosa-depresiva, la edad y la educación..... 118

Estudio II

Tabla 4.3 Comparación entre grupo clínico y grupo control en variables neuropsiquiátricas..... 121

Tabla 4.4 Diferencias entre grupos en la memoria verbal y las funciones ejecutiva... 122

Tabla 4.5 Coeficientes de regresión en la memoria verbal inmediata y de largo plazo 124

Tabla 4.6 Coeficientes de regresión en la concentración y atención selectiva..... 126

Estudio III

Tabla 4.7 Comparación entre grupo clínico y grupo control en variables neuropsiquiátricas..... 129

Tabla 4.8 Comparación rendimiento neuropsicológico entre los cuatro grupos 131

Tabla 4.9 Comparación del rendimiento neuropsicológico entre grupo clínico y grupo control..... 133

Índice de figuras

Introducción

Figura 1.1 Comparación entre la transmisión neuromuscular normal y en la miastenia gravis48

Figura 1.2 Ptosis palpebral en un paciente con MG ocular 52

Resultados

Figura 4.1 Rendimiento neuropsicológico según la modalidad de evaluación en participantes con miastenia grave y en controles sanos 132

Esta tesis ha sido presentada con el objetivo de obtener el título de Doctora por la Universidad de Deusto, y es el resultado de tres estudios llevados a cabo en el Equipo de Investigación Neuro-e-Motion, vinculado al Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Deusto. A continuación, se presentan los tres estudios, dos de ellos publicados (véase el Anexo I y el Anexo III) en revistas indexadas, junto a los indicadores de calidad (ISI Web of Science, Journal Citation Reports) y el *Estudio II* (Anexo II) que se encuentra en revisión actualmente y publicado en PsyArXiv Preprints.

Estudio I

García-Sanchoyerto, M., Salgueiro, M., Ortega, J., Rodríguez, A. A., Parada-Fernández, P., & Amayra, I. (2024). Facial and emotion recognition deficits in myasthenia gravis. *Healthcare*, 12(16):1582 <https://doi.org/10.3390/healthcare12161582>

[IF:2.7, Q2 Health Care Sciences and Services]

Estudio II

García-Sanchoyerto, M., Salgueiro, M., García, I., Perosanz, A., López-Paz, J. F., & Amayra, I. (2025, September 9). Disrupted Attention as a Mediator of Fatigue-Related Memory Impairment in Myasthenia Gravis: A Cross-Sectional Study. https://doi.org/10.31234/osf.io/am9bd_v1

[Under Review]

Estudio III

García-Sanchoyerto, M., Salgueiro, M., Martínez, O., Caballero, P., Vázquez, N., & Amayra, I. (2025). Equivalence of Tele-Neuropsychology and Face-to-face in myasthenia gravis: A comparative study of cognitive assessment. *The Clinical Neuropsychologist*, 1-18. <https://doi.org/10.1080/13854046.2025.2514676>

[IF:2.7, Q2 Clinical Neurology]

Prefacio

La miastenia gravis es una enfermedad neuromuscular, autoinmune, crónica y poco frecuente que se caracteriza por una debilidad fluctuante de los músculos voluntarios, que tiene un impacto significativo en la calidad de vida de quienes la padecen.

El diagnóstico de miastenia gravis, como sucede en otras enfermedades poco frecuentes, enfrenta a la persona a una doble dificultad: por un lado, la carga que supone para quienes la padecen, y por otro, el desconocimiento y la falta de visibilidad que existe a nivel social y sanitaria en torno a esta enfermedad. En este contexto, los pacientes se ven obligados a convivir con síntomas fluctuantes que afectan a su autonomía y sus actividades de la vida diaria, a lo que se suma la incertidumbre y, en muchos casos, la incompreensión de su entorno.

El trato con personas que presentan esta enfermedad me ha permitido comprobar que sus dificultades no se reducen únicamente a la debilidad muscular característica de la enfermedad. Esta observación fue lo que me impulsó a plantear este proyecto, con la convicción de que la neuropsicología puede y debe contribuir a ampliar la mirada sobre la enfermedad y ofrecer herramientas para mejorar la atención clínica y la calidad de vida de estas personas. Investigar en esta área no solo es una cuestión de interés académico, sino también una oportunidad para visibilizar y dar voz a estas personas.

Este trabajo busca, por tanto, dar un paso más en la comprensión de cómo la miastenia gravis afecta al funcionamiento cognitivo en la edad adulta. Explorar variables como la memoria, la atención, las funciones ejecutivas o la influencia de variables neuropsiquiátricas y clínicas en estos procesos, supone no solo un aporte académico, sino también un camino hacia una atención más integral. La neuropsicología, en este sentido,

se convierte en un puente entre el conocimiento científico y la práctica clínica, entre la investigación y la vida diaria de quienes conviven con la enfermedad.

Además, resulta una oportunidad para sensibilizar sobre la importancia de investigar en enfermedades poco frecuentes. Aunque la baja prevalencia de estas patologías a menudo dificulta el desarrollo de estudios, cada avance, por pequeño que parezca, constituye un paso significativo hacia el reconocimiento y la mejora de la calidad de vida de quienes las padecen.

Finalmente, este prefacio no puede cerrarse sin un reconocimiento a las personas con miastenia gravis que han participado en este y en otros proyectos de investigación. Su disposición y confianza han hecho posible este trabajo. Ellas me han recordado constantemente que detrás de cada evaluación, hay una historia de vida atravesadas por la resiliencia y la incertidumbre.

Glosario de abreviaturas

ACh - Acetilcolina

AChR - Receptores de acetilcolina (*Acetylcholine Receptors*)

AMES - Asociación Española de Miastenia

AMiGRo - Asociación Miastenia Gravis Rosario

APA - American Psychological Association

ASaMi - Asociación Santafesina de Miastenia

BFRT - Test de Reconocimiento Facial de Benton (*Benton Facial Recognition Test*)

C-C - Evaluación cara a cara

EOMG - Miastenia gravis de inicio temprano (*Early-Onset Myasthenia Gravis*)

FEEL - *Test Facially Expressed Emotion Labelling*

FSS - Escala de Severidad de Fatiga (*Fatigue Severity Scale*)

HADS – Escala de Ansiedad y Depresión (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)

IgG - Anticuerpos de tipo inmunoglobulina G

LEMS - Síndrome de Lambert–Eaton

LOMG - Miastenia gravis de inicio tardío (*Late-Onset Myasthenia Gravis*)

LRP4 - Proteína 4 asociada al receptor de lipoproteínas de baja densidad (*Low-density lipoprotein receptor-related protein 4*)

MANCOVA – Análisis multivariante de la varianza

MFIS - *Modified Fatigue Impact Scale*

MG - Miastenia gravis (*Myasthenia gravis*)

MG-ADL - *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*

MGFA - *Myasthenia Gravis Foundation of America*

MuSK - Tirosina quinasa específica del músculo (*Muscle-Specific Tyrosine Kinase*)

PSQI - Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index*)

SEN - Sociedad Española de Neurología

SNC - Sistema nervioso central

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

TeleNP - Tele-Neuropsicología

TIC - Tecnologías de la Información y la Comunicación

TMT - *Trail Making Test*

WAIS-IV - Escala de inteligencia Wechsler para Adultos-IV (*Wechsler Adult Intelligence Scale-IV*)

WHO - World Health Organization

WHO-UCLA AVLT - Test de Aprendizaje Verbal Auditivo de la Organización Mundial de la Salud / Universidad de California, Los Ángeles (*World Health Organization / University of California, Los Angeles Auditory Verbal Learning Test*)

Abstract

Myasthenia gravis (MG) is a chronic autoimmune neuromuscular disease characterized by fluctuating muscle weakness, the research of which has traditionally focused on the physical aspects of the condition. However, recent studies suggest that MG may also be associated with cognitive and emotional alterations, including deficits in memory, attention, and emotion recognition. These neuropsychological and psychosocial needs remain poorly explored, despite their relevance to patients' daily functioning. Furthermore, the use of Tele-Neuropsychology (TeleNP) tools emerges as an accessible alternative for evaluating patients with mobility limitations or difficulties attending clinical studies in person.

This thesis is structured around three empirical studies. *Study I* analyzed the recognition of emotional facial expressions (REFE) and facial recognition skills in individuals with MG compared to healthy controls, exploring the potential influence of affective variables such as anxiety and depression on emotion recognition. *Study II* examined the relationship between neuropsychiatric variables (fatigue, sleep quality, pharmacological treatment, anxiety, and depression) and specific cognitive functions, particularly verbal memory and attention, also evaluating whether attention mediates the relationship between fatigue and memory. Finally, *Study III* assessed the validity and feasibility of TeleNP in cognitive evaluation of patients with MG, allowing comparison of performance between remote and face to face modalities and expanding the clinical sample.

Results from the *Study I* showed that individuals with MG exhibit significant deficits in REFE and facial recognition, affecting emotions such as fear, surprise, disgust, happiness, and anger, and that these deficits are not fully explained by anxious-depressive symptoms. In *Study II*, alterations were observed in both immediate and long-term memory, as well as in selective attention and concentration, while working memory,

verbal fluency, and processing speed remained preserved. Attention emerged as a key predictor of memory, mediating the relationship between fatigue and verbal performance. Moreover, treatment with glucocorticoids and the use of multiple medications were associated with poorer cognitive performance, highlighting the influence of pharmacological load. Finally, *Study III* confirmed that TeleNP is a valid modality for assessing verbal tasks, showing equivalence with face to face evaluation and allowing consistent identification of deficits in verbal memory.

Taken together, the results of this thesis indicate that MG can involve cognitive alterations, presenting difficulties in verbal memory, attention, and emotion recognition, influenced by both neuropsychiatric factors and pharmacological load. Additionally, TeleNP is confirmed as an accessible and reliable tool for neuropsychological assessment, broadening possibilities for monitoring and care of this population. These findings underscore the importance of a multidimensional approach to MG research and care, integrating physical, cognitive, emotional, and pharmacological aspects, with the goal of improving overall understanding of the disease and optimizing intervention and clinical follow-up strategies.

Keywords: Myasthenia gravis; Neuromuscular diseases; Rare diseases; Neuropsychological assessment; Neuropsychiatric variables; Tele-Neuropsychology;.

Resumen

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular autoinmune y crónica caracterizada por debilidad muscular fluctuante, cuya investigación se ha centrado tradicionalmente en los aspectos físicos de la enfermedad. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la MG también puede asociarse con alteraciones cognitivas y emocionales, incluyendo déficits en memoria, atención y reconocimiento de emociones. Estas necesidades neuropsicológicas y psicosociales aún se encuentran poco exploradas, a pesar de su relevancia en la funcionalidad diaria de los pacientes. Además, el uso de herramientas de Tele-Neuropsicología (TeleNP) surge como una alternativa accesible para la evaluación de pacientes con limitaciones de movilidad o dificultades para asistir de manera presencial a estudios clínicos.

La presente tesis se estructura en tres estudios empíricos. El *Estudio I* analizó el reconocimiento de expresiones faciales emocionales (REFE) y habilidades de reconocimiento facial en personas con MG en comparación con controles sanos, explorando la posible influencia de variables afectivas como ansiedad y depresión en el reconocimiento de emociones. El *Estudio II* examinó la relación entre variables neuropsiquiátricas (fatiga, calidad de sueño, uso farmacológico, sintomatología ansioso-depresiva) y funciones cognitivas específicas, especialmente memoria verbal y atención, evaluando además si la atención media la relación entre fatiga y memoria. Finalmente, el *Estudio III* evaluó la validez y utilidad de la TeleNP en la evaluación cognitiva de pacientes con MG, permitiendo comparar el rendimiento entre modalidad remota y presencial, y ampliar la muestra clínica.

Los resultados del primer estudio mostraron que las personas con MG presentan déficits significativos en REFE y en reconocimiento facial, afectando emociones como miedo, sorpresa, asco, felicidad e ira, y que estos déficits no se explican completamente por sintomatología ansioso-depresiva. En el *Estudio II*, se observaron alteraciones en

memoria verbal, en atención selectiva y concentración, mientras que la memoria de trabajo, la fluidez verbal y la velocidad de procesamiento permanecieron preservadas. La concentración emergió como un predictor clave de la memoria, mediando la relación entre fatiga y rendimiento en memoria verbal. Asimismo, el tratamiento con glucocorticoides y el uso de múltiples fármacos se asociaron con peor desempeño cognitivo, destacando la influencia de la carga farmacológica. Por último, el *Estudio III* confirmó que la TeleNP es una modalidad válida para evaluar pruebas verbales, mostrando equivalencia con la evaluación presencial y permitiendo identificar déficits cognitivos en memoria verbal de manera consistente con los hallazgos previos.

En conjunto, los resultados de esta tesis muestran que la MG puede cursar con alteraciones cognitivas, presentando dificultades en memoria verbal, atención y reconocimiento emocional, influenciadas tanto por factores neuropsiquiátricos como por la carga farmacológica. Además, se confirma la utilidad de la TeleNP como herramienta accesible y fiable para la evaluación neuropsicológica, ampliando las posibilidades de seguimiento y cuidado de esta población. Estos hallazgos subrayan la importancia de un enfoque multidimensional en la atención e investigación de la MG, que integre aspectos físicos, cognitivos, emocionales y farmacológicos, con vistas a mejorar la comprensión global de la enfermedad y optimizar estrategias de intervención y seguimiento clínico.

Palabras clave: Miastenia gravis; Enfermedades neuromusculares; Enfermedades poco frecuentes; Evaluación neuropsicológica; Variables neuropsiquiátricas; Tele-Neuropsicología.

I. Introducción

1. Introducción

1.1 Miastenia gravis

1.1.1 Contexto histórico

A lo largo del tiempo, la medicina se ha enfrentado al desafío que suponen algunas enfermedades las cuales alteran la función corporal sin dejar señales visibles de la afección. La miastenia gravis (MG) es un ejemplo de ello. Esta se trata de una enfermedad neuromuscular autoinmune que llamó la atención de médicos y científicos hace más de doscientos años, cuando se comenzaron a observar casos de personas con debilidad muscular sin una causa aparente (Deymeer, 2020; Gilhus, 2016).

Uno de los primeros médicos que describió lo que hoy en día conocemos como MG fue el médico inglés Thomas Willis (1621-1675), destacado por sus investigaciones pioneras sobre la anatomía del sistema nervioso y quién empleó el término “*parálisis espuria*” para referirse a un tipo de debilidad muscular desconocida para su tiempo (Willis, 1672 citado en Rodríguez y Vincent, 2017). No fue hasta décadas después, en 1895, cuando esta condición recibió el nombre con el que hoy se la conoce: *myasthenia gravis*.

En concreto, el término “miastenia gravis” significa “debilidad muscular grave”, y proviene de raíces etimológicas clásicas: del griego, *Mys* (músculo) y *Asthenia* (debilidad), mientras que *gravis*, del latín, significa “grave”, haciendo alusión a la severidad con la que puede llegar a afectar a la persona (Conti-Fine et al., 2006). Aunque el término comenzó a usarse con más frecuencia a comienzos del siglo XX, entender realmente esta enfermedad ha sido un proceso largo y complicado, que continúa avanzando hoy en día.

Entre los primeros expertos en profundizar en el estudio clínico de esta afección se encuentra Samuel Wilks (1824-1911), quien describió un caso de “*parálisis bulbar*

fatal sin evidencias de enfermedad” (Wilks, 1877, citado en Rodríguez y Vincent, 2017). Años después, en 1879, Heinrich Erb (1840-1921) describió los cuadros clínicos de varios pacientes que presentaban debilidad muscular intermitente. Otros médicos como Julius Dreschfeld (1845-1907), Karl Eisenhlor (1847-1896) y Herman Oppenheim (1858-1919) registraron signos característicos de la enfermedad, como la caída de párpados (ptosis) y la debilidad en los músculos del rostro, cuello y zona bulbar (Nguyen-Cao et al., 2019), síntomas que se ilustran en la Figura 1.2 (en la página 52).

En 1895 fue cuando Friedrich Jolly (1844-1904) acuñó el término “*myasthenia gravis pseudoparalytica*” tras aplicar pruebas eléctricas repetitivas para evaluar el funcionamiento de los músculos (Deymeer, 2020). Hasta entonces, la enfermedad se conocía como el “síndrome de Erb-Goldflam”, en honor a Heinrich Erb y Samuel Goldflam (1852-1932), quienes describieron de forma sistemática las principales características clínicas de la MG, como la debilidad muscular fluctuante y la fatigabilidad, asentando así las bases para reconocer la enfermedad (Nguyen-Cao et al., 2019).

Más adelante, los avances en el campo de la inmunología y la neurofisiología en el siglo XX fueron importantes para comprender la fisiopatología de la MG. Un hito clave se produjo en 1973, cuando se identificó la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina (AChR) en la unión neuromuscular, lo que confirmó el carácter autoinmune de la enfermedad (Conti-Fine et al., 2006; Patrick y Lindstrom, 1973; Wang et al., 2018). Paralelamente, el timo fue identificado como un órgano central en la patogenia de la MG. Esta glándula, que desempeña un papel esencial en el desarrollo del sistema inmunitario, especialmente en la maduración y selección de linfocitos T, puede presentar alteraciones morfológicas en pacientes con MG, como hiperplasia folicular tímica o timomas (Dresser et al., 2021; Morís, 2019). Estas anomalías se asociaron con la producción anómala de anticuerpos, en particular aquellos dirigidos

contra AChR. Además, se demostró el beneficio clínico de la timectomía, es decir, la extirpación quirúrgica del timo, lo que representó un gran paso en el tratamiento y en el conocimiento de la enfermedad (Hughes, 2005; Mantegazza et al., 1990; Rodríguez y Vincent, 2017).

Gracias a estos avances, a pesar de que la MG forma parte del grupo de enfermedades de baja prevalencia, definidas como aquellas que afecta a menos de 5 personas por cada 10.000 habitantes (Nguengang Wakap et al., 2020) mantiene un gran interés tanto médico como científico debido a sus implicaciones clínicas. Lo que en un inicio fueron observaciones aisladas a pacientes que presentaban una debilidad desconocida, ha evolucionado hacia estudios más amplios y sistemáticos que han permitido una mejor comprensión de su origen, diagnóstico y tratamiento. Este proceso de aprendizaje sigue hoy en día, siendo esencial para optimizar la atención y el abordaje terapéutico de las personas afectadas con MG.

1.1.2 Definición y clasificación

La miastenia gravis (MG) forma parte de una familia de enfermedades denominadas genéricamente “miastenias”, que se caracterizan por debilidad y fatigabilidad muscular. Entre ellas se incluyen formas menos frecuentes como las congénitas, heredadas de manera autosómica recesiva, y la neonatal transitoria, causada por anticuerpos maternos (Engel, 2018; Finsterer, 2019; Lindroos et al., 2024). La MG es la forma más común de síndromes miasténico adquirido, siendo una enfermedad neuromuscular autoinmune y crónica, que se caracteriza por una debilidad muscular fluctuante, que empeora con la actividad y mejora con el reposo.

Esta debilidad afecta principalmente a los músculos voluntarios, incluyendo los músculos extraoculares, faciales, bulbares (implicados en la masticación, deglución y habla), respiratorios, así como a los músculos de las extremidades y del cuello (Gilhus,

2016; Meriggiol y Sanders, 2009). La causa subyacente es la producción de anticuerpos que se unen a los receptores de acetilcolina (AChR) o a otras moléculas en la membrana postsináptica. Como consecuencia, la transmisión de la señal nerviosa hacia el músculo se ve alterada, lo que da lugar a contracciones musculares débiles o incompletas (Gilhus, 2019; Koneczny y Herbst, 2019). Este mecanismo se ilustra en la Figura 1.1 (en la página 48) donde se compara la unión neuromuscular en una persona sin MG y en una persona con la afección.

Se trata de una enfermedad heterogénea, debido a que los mecanismos autoinmunes pueden variar entre los pacientes, lo que se traduce en diferencias en la presentación clínica, curso y respuesta terapéutica. Por esta razón, la clasificación de la MG se realiza según distintos criterios basados en aspectos como el grupo muscular afectado, la edad de inicio, el tipo de anticuerpos y la histología del timo (Amayra et al., 2024; Sciancalepore et al., 2024). Por otra parte, la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) estableció una clasificación estandarizada ampliamente utilizada en neurología clínica y en investigación para describir el estado funcional de los pacientes. En ella los subgrupos se dividen según la situación clínica de los pacientes en distintos momentos de la enfermedad (Jaretzki, 2000). A continuación, se describen los principales sistemas de clasificación utilizados y en la Tabla 1.1 (en la página 43) se resumen las diferentes formas de MG.

1.1.2.1 Clasificación según la localización de la afectación muscular

La debilidad muscular característica de esta enfermedad difiere entre músculos individuales y grupos musculares. Según la localización de la afección, se distinguen dos formas principales:

- a. *MG ocular*: Este subtipo se limita a la afección de los músculos oculomotores y palpebrales. En el 50% de los casos, los pacientes con MG presentan

inicialmente debilidad en esta zona, manifestando síntomas como ptosis (caída de parpado) y diplopía (visión doble) (Dresser et al., 2021; Gilhus, 2016). Aunque suele considerarse una forma menos grave de MG, puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de la persona, interfiriendo en actividades cotidianas como la lectura, la conducción o el desplazamiento (Amayra et al., 2014). Este subtipo suele marcar el inicio de la enfermedad y, en la mayoría de los casos, progresa a una MG generalizada. Sin embargo, en aproximadamente el 15% de los pacientes, la debilidad muscular permanece limitada a la musculatura ocular (Kerty et al., 2014).

- b. *MG generalizada*: Este subtipo se caracteriza por la extensión de la debilidad a otros grupos musculares aparte de los oculares, comprometiendo a la musculatura bulbar, del cuello, respiratoria y de las extremidades. La severidad de los síntomas es variable, pero en casos graves puede desencadenar en una crisis miasténica, situación en la que la persona puede requerir asistencia respiratoria mecánica (Koneczny y Herbst, 2019).

1.1.2.2. Clasificación según la edad de inicio

La MG también puede clasificarse en función de la edad en la que aparecen los primeros síntomas. Esta distinción se asocia a diferencias en la fisiopatología, el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Se reconocen dos subtipos principales:

- a. *MG de inicio precoz* (EOMG, por sus siglas en inglés): Son aquellos pacientes que tienen los primeros síntomas antes de los 50 años. Esta forma se asocia con mayor frecuencia a la hiperplasia folicular tímica, lo que hace que en muchos casos los pacientes respondan adecuadamente a la timectomía. Es más prevalente en mujeres, particularmente entre los 20 y 40 años. Desde el punto

de vista clínico, pueden presentar tanto formas oculares como generalizadas (Fan et al., 2019; Gilhus y Verschuuren, 2015).

- b. *MG inicio tardío* (LOMG, por sus siglas en inglés): Este subtipo se presenta típicamente a partir de los 50 años. La afección suele ser más común en hombres, y se asocia con menor frecuencia a la hiperplasia folicular tímica. Además, la eficacia de la timectomía no está tan claramente establecida como en los casos de EOMG (Fan et al., 2019). Diversos estudios muestran una mayor incidencia de MG ocular en comparación con el grupo EOMG (Suzuki et al., 2011; Živković et al., 2012).

1.1.2.3. Clasificación según el tipo de anticuerpo

En la MG, siendo una enfermedad autoinmune, se han identificado la presencia de diferentes anticuerpos que pueden estar implicados en el desarrollo de la enfermedad. Se distinguen principalmente los siguientes subgrupos:

- a. *MG con anticuerpos contra los receptores de acetilcolina* (anti-AChR): Es la tipología más frecuente y suele darse en el 80-85% de las personas con MG generalizada (Gilhus et al., 2016). En este caso, los anticuerpos están dirigidos contra los receptores de acetilcolina (anti-AChR) presentes en la placa motora. Es decir, el propio sistema inmunológico genera anticuerpos que bloquean o destruyen estos receptores, interfiriendo en la transmisión del impulso nervioso necesario para la contracción muscular (Gilhus, 2019; Koneczny y Herbst, 2019).
- b. *MG con anticuerpos contra la tirosina quinasa específica del músculo* (anti-MuSK): La proteína MuSK se encuentra en la membrana postsináptica del músculo y desempeña un papel importante en la formación y mantenimiento de los AChR. Entre el 1-10% de las personas con MG se detectan anticuerpos

MuSK, siendo esta una forma particular de MG que se da más en mujeres jóvenes y es menos frecuente en niños y en pacientes con edad avanzada (Gilhus y Verschuuren, 2015; Martignago et al., 2009). Esta variante suele presentarse con síntomas más marcados a nivel bulbar, incluyendo más dificultades para hablar y episodios de crisis respiratorias (Kwon et al., 2023; Martignago et al., 2009). Además, los pacientes no suelen presentar patologías en el timo y la timectomía no suele ser efectiva (Amayra et al., 2024; Gilhus y Verschuuren, 2015).

- c. *MG con anticuerpo contra la proteína 4 asociada al receptor de lipoproteínas de baja densidad (anti-LRP4)*: LRP4 es una proteína que se encuentra en la membrana postsináptica del músculo, donde actúa como receptor de la proteína agrina liberada por la neurona motora. Su activación es esencial para ayudar a activar la proteína MuSK (Gilhus y Verschuuren, 2015). Los anticuerpos anti-LRP4 se han identificado en aproximadamente un 2 a 27% de los pacientes seronegativos para anti-AChR y anti-MuSK. Este subtipo es más prevalente en mujeres y se caracteriza por una amplia variabilidad clínica. En el 20% de los casos, los síntomas permanecen limitados a la forma ocular. Además, las alteraciones respiratorias no son muy comunes y no se han observado asociaciones con anomalías tímicas, por lo que la timectomía no suele ser efectiva (Amayra et al., 2024; Gilhus y Verschuuren, 2015).
- d. *MG seronegativa*: Se denomina “MG triple seronegativa” a los casos en los que no se detectan anti-AChR, -MuSK o -LRP4 mediante las técnicas diagnósticas convencionales (Zisimopoulou et al., 2014). En el 20% y 50% de los casos se cree que los pacientes podrían incluirse en grupos seropositivos, ya que presentan anticuerpos con potenciales patógenos, pero que no se

identifican con los métodos estándar, debido a la baja concentración de anticuerpos. Además, en algunos casos se pueden identificar otros anticuerpos que no tienen un papel claramente demostrado en la MG (Amayra et al., 2024; Gilhus y Verschuuren, 2015).

1.1.2.4. Clasificación según la histología del timo

El timo es un órgano clave del sistema inmune, que tiene como función principal la maduración de linfocitos T, para que estos no ataquen al propio organismo (Marx et al., 2017). En la MG, se ha identificado una relación entre las alteraciones histológicas del timo y la enfermedad, lo que permite clasificarla en tres subtipos según la patología tímica:

- a. *MG con hiperplasia folicular tímica*: Es un aumento anómalo del tejido tímico, caracterizado por la formación de centros germinales linfoides activos; es decir, se desarrollan zonas donde se producen anticuerpos que, por error, pueden atacar al propio organismo. Este subtipo se observa en el 50-60 % de los pacientes con MG y es más común en mujeres con EOMG (Cron et al., 2018; Tsinzerling et al., 2007). La timectomía suele ser un tratamiento recomendado, ya que puede mejorar los síntomas y modificar la progresión de la enfermedad en estos casos (Mao et al., 2015).
- b. *MG con timoma*: Los timomas son tumores que se originan en las células epiteliales del timo y contienen una cantidad variable de timocitos infiltrados, esto es, linfocitos inmaduros (Marx et al., 2017). Se detectan en un 10-20% de los pacientes con MG y la mayoría presentan anticuerpos anti-AChR (Gilhus y Verschuuren, 2015). Además, suelen presentar formas más severas y generalizadas de la enfermedad, con mayores probabilidades de resistencia al tratamiento y un riesgo más elevado de mortalidad (Álvarez-Velasco et al.,

2021). En este caso, debe realizarse la timectomía como intervención oncológica (Gilhus y Verschuuren, 2015).

- c. *MG con timo atrófico o normal*: Este subtipo corresponde a pacientes con MG cuyo tejido tímico no presenta ni timoma ni hiperplasia folicular tímica significativa. En estos casos, el timo puede tener un aspecto reducido o atrófico, pero no muestran proliferación patológica o alteraciones importantes. Esta forma es más frecuente en LOMG y suele asociarse a una menor actividad inflamatoria en el tejido tímico (Gilhus y Verschuuren, 2015).

1.1.2.5. Clasificación de la MGFA

La *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) propuso una clasificación ampliamente utilizada que categoriza a los pacientes en función de la severidad y distribución clínica de los síntomas. Esta escala va desde la Clase I, que incluye solo afectación ocular (corresponde a la MG ocular), hasta la Clase V, que corresponde a crisis miasténica con necesidad de ventilación asistida. Las clases II a IV engloban la MG generalizada de la enfermedad. Esta escala es útil para evaluar la evolución de la enfermedad y la respuesta terapéutica, tanto en ensayos clínicos como en la práctica médica diaria (Jaretzki et al., 2000).

- *Clase I*: Afectación únicamente en la musculatura ocular.
- *Clase II*: MG generalizada leve. Se subdivide en:
 - IIa: predomina la debilidad en las extremidades y/o musculatura axial.
 - IIb: predomina la debilidad bulbar.
- *Clase III*: MG generalizada moderada.
 - IIIa: predomina la debilidad en las extremidades y/o musculatura axial.
 - IIIb: predomina la debilidad bulbar.

- *Clase IV*: MG generalizada grave.
 - IVa: predomina la debilidad en las extremidades y/o musculatura axial.
 - IVb: predomina la debilidad bulbar.
- *Clase V*: Crisis miasténica con requerimiento de ventilación asistida.

1.1.2.6. Formas especiales de miastenia gravis

Por otro lado, se han descrito otras formas de MG, así como otras condiciones neuromusculares relacionadas, que no se ajustan completamente a las clasificaciones anteriores. Estas variantes y síndrome aportan información sobre las diferentes formas de inicio, evolución y mecanismos fisiopatológicos involucrados:

- a. *MG congénita*: Los síndromes miasténicos congénitos son un grupo poco frecuente de trastornos hereditarios que afectan a la transmisión neuromuscular. Sus síntomas incluyen hipotonía, debilidad muscular fluctuante, ptosis, dificultad para alimentarse y, en ocasiones, dificultades respiratorias, que suelen comenzar en el nacimiento o la infancia temprana (en algunos casos pueden aparecer más tarde). A diferencia de la MG autoinmune, estas condiciones están causadas por mutaciones genéticas y no hay presencia de anticuerpos. Actualmente, se reconocen más de 30 subtipos de síndromes miasténicos, que se califican según la localización del defecto molecular en la unión neuromuscular, que pueden ser presinápticas, sinápticas y postsinápticas (Engel, 2018; Finsterer, 2019).

El diagnóstico se basa en estudios electrofisiológicos y análisis genéticos que permiten identificar mutaciones en genes que codifican proteínas esenciales para la organización, mantenimiento o función de la unión neuromuscular. Por ello, ni la timectomía ni los tratamientos inmunosupresores están indicados en estos casos. En cuanto a la evolución clínica, la gravedad varía desde formas

leves con debilidad intermitente hasta cuadros severos con insuficiencia respiratoria y riesgo de muerte temprana (Finsterer, 2019).

- b. *MG juvenil*: La MG juvenil corresponde a los casos donde la MG aparece antes de los 18 años. Esta forma representa el 10-15% de los casos totales de MG, siendo más prevalente en ciertas regiones del mundo, como Asia (Liew y Kang, 2013). Aunque comparte características fisiopatológicas y clínicas con la forma adulta, en la MG juvenil es habitual que la enfermedad comience con afección ocular y en algunos casos, que permanezca limitada a este grupo muscular o incluso darse una remisión espontánea. En los casos de MG juvenil con afectación generalizada, la timectomía puede ser una opción terapéutica por considerar (Chiang et al., 2009; Gilhus y Verschuuren, 2015).
- c. *MG neonatal*: Es una forma transitoria de MG que afecta a recién nacidos de madres con MG. Esta condición se debe al paso de anticuerpos maternos contra AChR o MuSK a través de la placenta, lo que provoca síntomas en el recién nacido. Los síntomas suelen manifestarse en los primeros días tras el nacimiento y desaparecen de forma espontánea en el transcurso de semanas o meses, a medida que el sistema del recién nacido elimina los anticuerpos transferidos (Bardhan et al., 2020; Lindroos et al., 2024).

Los síntomas más frecuentes incluyen hipotonía, llanto débil y dificultad para succionar. En casos más severos, puede presentar dificultades respiratorias, considerada la manifestación más grave. Se debe destacar que la MG neonatal no implica un mayor riesgo de desarrollar MG más adelante, y debe distinguirse tanto de la MG congénita como de la MG juvenil. En algunos casos, las estrategias preventivas de la madre, como un control adecuado de la

MG en el embarazo o la timentomía previa, pueden reducir la probabilidad de que se presente MG neonatal (Lindroos et al., 2024).

- d. *Síndrome de Lambert–Eaton* (LEMS): A pesar de no ser una forma de MG, tiene una presentación clínica similar a la de MG, caracterizada por debilidad muscular y fatigabilidad. No obstante, a diferencia de la MG, este síndrome se debe a anticuerpos dirigidos contra los canales de calcio en la membrana presináptica, lo que reduce la liberación de acetilcolina (ACh) (Gilhus, 2019)

Tabla 1.1*Formas de presentación de la miastenia gravis según los diferentes criterios de clasificación*

Criterio de clasificación	Edad inicio	Sexo	Anticuerpos	Timo	Observaciones
Localización muscular					
Ocular	Variable	-	Anti-AChR/Anti-LRP4/Seronegativa	Sin alteración o hiperplasia	Puede permanecer en el 15%
Generalizada	Variable	-	Anti-AChR/Anti-MuSK/otros	Timoma/hiperplasia/normal	Mayor severidad
Según la edad de inicio					
EOMG	<50 años	M	Frecuente Anti-AChR	Frecuente hiperplasia tímica	Buena respuesta a timectomía
LOMG	>50 años	H	Frecuente Anti-AChR	Timo atrófico o normal	Uso timectomía menos eficaz
Anticuerpos					
Anti-AChR	Variable	M/H	Anti-AChR	Timoma o hiperplasia	Forma más común (80-85%)
Anti-MuSK	<50 años	M	Anti-MuSK	No asociado a alteraciones	Bulbar. Timectomía poco eficaz.
Anti-LRP4	Variable	M	Anti-LRP4	No asociado a alteraciones	Alta variabilidad clínica
Seronegativa	Variable	-	No detectables por métodos estándar	Variable	Detección con métodos avanzados
Timo					
Timoma	Variable	-	Frecuente Anti-AChR	Tumor tímico	Timectomía intervención oncológica
Hiperplasia	<50 años	M	Frecuente Anti-AChR	Timo aumentado	Buena respuesta a timectomía
Normal/atrófico	>50 años	-	Variable	Sin alteraciones relevantes	Menor actividad inflamatoria
Formas especiales					
Congénita	N/I	-	No hay	No indicado	Genética.
Neonatal	Recién nacido	-	Variable	Frecuente hiperplasia tímica	Timectomía si es generalizada
Juvenil	< 18 años	-	Anticuerpos maternos	No relevante	
LEMS	>50 años	H	Anti-canal de Ca presináptico	No relacionado	No es MG. Afecta liberación ACh

Nota. EOMG = miastenia gravis de inicio temprano; LOMG = miastenia gravis de inicio tardío; Anti-AChR = MG con anticuerpos contra los receptores de acetilcolina; Anti-MuSK = MG con anticuerpos contra la tirosina quinasa específica del músculo; Anti-LRP4 = MG con anticuerpo contra la proteína 4 asociada al receptor de lipoproteínas de baja densidad; N = nacimiento; I = infancia; M = mujer; H = hombre; MG = miastenia gravis; ACh = Acetilcolina.

1.1.3. Epidemiología de la miastenia gravis

Según estudios recientes, la prevalencia global de la MG oscila entre 100-200 casos por millón de habitantes, con una tasa estimada en 15,7 casos por millón de personas al año (Sciancalepore et al., 2024). Esta cifra ha mostrado un aumento en las últimas décadas, atribuible en parte a los avances en el reconocimiento clínico, las mejoras en las técnicas diagnósticas, la optimización de los tratamientos disponibles y el incremento general en la esperanza de vida de la población (Bubuioc et al., 2021; Dresser et al., 2021; Sciancalepore et al., 2024).

Estas cifras no son uniformes a nivel mundial, ya que existen diferencias geográficas significativas. En América, particularmente en Estados Unidos y Canadá, se ha reportado una prevalencia de 200 a 370 casos por millón de habitantes y una incidencia de 50-70 por millón de personas al año (Ye et al., 2024), siendo esta la región con mayor prevalencia a nivel mundial, mientras que países asiáticos, como en Japón o China, presentan prevalencia más baja (entre 20-120 casos por millón de habitantes) (Fang et al., 2020; Murai et al., 2011). La incidencia suele ser similar o ligeramente menor que en Occidente, con rangos de 4-7 nuevos diagnósticos por millón de personas por año. No obstante, se observa que existe una mayor frecuencia de MG juvenil en estos países asiáticos (prevalencia de 45,6 frente a una media global de 20,6) (Sciancalepore et al., 2024). Además, a diferencia de otros lugares, se observa una mayor proporción de pacientes con miastenia ocular comparado con la forma generalizada (Zhang et al., 2007).

En Europa, la prevalencia de casos es similar a la reportada en Estados Unidos, con una prevalencia de 110 a 330 casos por millón de habitantes y con una incidencia de 4,1 a 30 nuevos casos por millón de personas al año (Bubuioc et al., 2021; Dresser et al., 2021), con distribuciones muy variables en los diferentes países. Por ejemplo, Suecia ha reportado una alta prevalencia, de entre 240-350 casos por millón de habitantes, y una

incidencia cercana a 29 nuevos diagnósticos por año. En Italia, los datos recientes indican una prevalencia global de aproximadamente 29,3 casos por 100.000 habitantes, ligeramente superior a los valores de años anteriores, lo que refleja un aumento progresivo de la enfermedad (Antonini et al., 2023). En España, los datos son elevados, con tasas de prevalencia entre 250-330 casos por millón de habitantes, y una incidencia anual de 15,4 nuevos diagnósticos (Aragonès et al., 2017; García-Estévez, López-Díaz et al., 2023). Por el contrario, otros países europeos, como Portugal, Bielorrusia, Austria, Rusia o Irlanda, reportan prevalencias en tasas más moderadas, de entre 95 y 150 casos por millón de habitantes (Bubuioc et al., 2021).

Analizando la distribución según el sexo, la MG presenta un patrón bimodal en cuanto a la edad de inicio. En mujeres, la enfermedad es más frecuente entre los 20 y 40 años, mientras que en hombres suele aparecer después de los 60 años (Dresser et al., 2021; García-Estévez, Fraga-Bau, A. et al., 2023). Esta distribución sugiere una posible influencia de factores hormonales e inmunológicos en la expresión clínica (Gilhus, 2019).

Teniendo en cuenta los subtipos, como se ha mencionado previamente, los anti-AChR son los más frecuentes, tanto en términos de prevalencia como de incidencia, y se detectan en aproximadamente el 80-85% de los casos de MG, seguidos por los anti-MuSK y -LRP4 (Gilhus et al., 2016; Gilhus y Verschuuren, 2015).

Respecto a la tasa de mortalidad, hace unos años la MG era considerada una enfermedad grave, de ahí su nombre *gravis*, con una mortalidad de hasta 50% a los diez años del diagnóstico (Gilhus, 2009). Sin embargo, los avances terapéuticos han permitido que esta tasa disminuya y se sitúe entre el 1-5% (Bubuioc et al., 2021; Ramírez et al., 2023). Aun así, las crisis miasténicas siguen representando una complicación grave, presentándose en aproximadamente el 10-30% de las personas afectadas, sobre todo en

los dos o tres primeros años tras el diagnóstico (Castro-Suarez et al., 2017; Nelke et al., 2022).

En conclusión, aunque la MG continúa considerándose una enfermedad poco frecuente, su prevalencia e incidencia han aumentado en las últimas décadas. Esto se debe tanto a los avances en el diagnóstico, tratamiento y conocimiento de la enfermedad como al envejecimiento de la población.

1.1.4. Etiopatogenia de la miastenia gravis

Como se ha mencionado a lo largo de este capítulo, la miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune adquirida que, aunque de etiología aún en gran parte desconocida, presenta en la mayoría de los casos una base inmunológica identificada. Aproximadamente entre el 80 y el 85% de las personas con MG presentan anticuerpos contra los anti-AChR, localizados en la membrana postsináptica de la placa neuromuscular (Gilhus et al., 2016).

En los casos en los que no se detectan estos anticuerpos, es común la presencia de otros anticuerpos, como los dirigidos contra MuSK, LRP4 u otras proteínas implicadas en la transmisión neuromuscular (Amayra et al., 2024; Gilhus y Verschuuren, 2015). Por esta razón, resulta esencial comprender el mecanismo de la transmisión neuromuscular y la manera en que los anticuerpos alteran dicho proceso.

1.1.4.1. Unión neuromuscular

La señal nerviosa que regula la contracción muscular se origina en la corteza motora y viaja por las vías motoras hasta llegar a las motoneuronas de la médula espinal. Desde allí, las motoneuronas transmiten el impulso nervioso hacia las fibras musculares a través de la unión neuromuscular. Esta unión neuromuscular es el punto de conexión entre una neurona motora y una fibra muscular, donde se produce la transmisión del impulso que desencadena la contracción muscular (Morís, 2019).

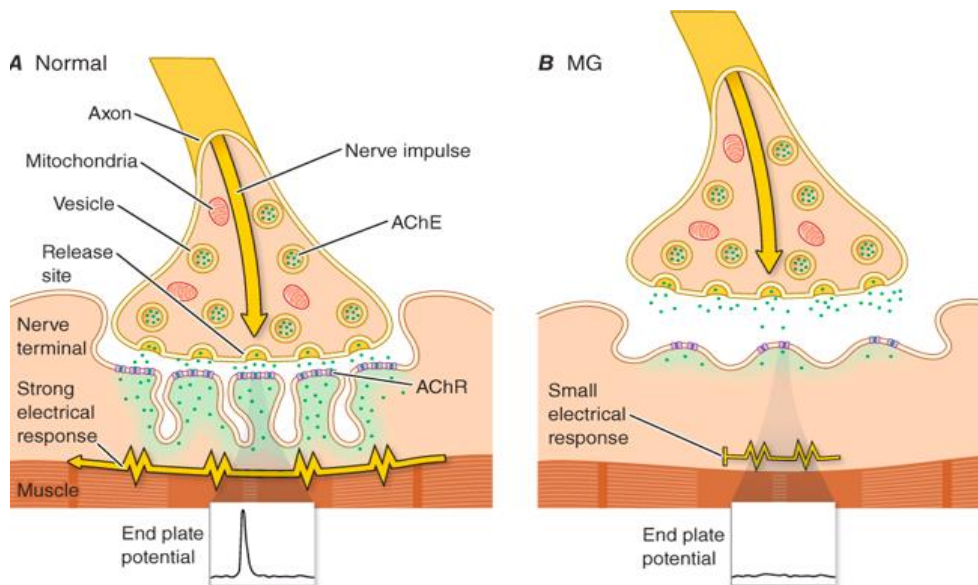
En condiciones normales, la llegada del potencial de acción al terminal axónico de la motoneurona en la unión neuromuscular provoca la liberación del neurotransmisor acetilcolina (ACh) en la hendidura sináptica. La ACh se une a los receptores nicotínicos específicos ubicados en la membrana postsináptica de la fibra muscular, generando un cambio en el potencial eléctrico que provoca la contracción del músculo. Este proceso es fundamental para la ejecución de movimientos voluntarios y la coordinación motora (Hughes, 2005; Slater, 2017).

En la MG generalmente, esta comunicación se interrumpe debido a la presencia de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG), dirigidos principalmente contra los AChR en la membrana postsináptica. Estos anticuerpos actúan mediante tres mecanismos patológicos principales: bloquean la unión de la ACh al receptor, inducen su degradación acelerada a través de endocitosis y activan el sistema del complemento, lo que provoca daño estructural en la membrana muscular (Kaminski et al., 2024; Luo et al., 2025; Suárez, 2000). Como consecuencia, se reduce significativamente el número de receptores disponibles, lo que disminuye la correcta ejecución de la señal nerviosa y reduce la amplitud del potencial de placa terminal necesaria para generar la contracción muscular. Aunque el músculo puede responder bien en reposo, esta respuesta se debilita con la actividad repetida, causando fatiga y dificultad para mantener contracciones continuas (Gilhus, 2012; Kaminski et al., 2024). Por tanto, la MG no afecta directamente a las motoneuronas ni al músculo en sí, sino que provoca un fallo en la transmisión de la señal entre ambos. En la Figura 1.1 (página 46) se incluye una imagen de las diferencias entre la sinapsis en la unión neuromuscular de una persona sin MG (a) en comparación con una con MG (b). En la sinapsis normal (a), el potencial de acción del nervio permite la liberación adecuada de acetilcolina, que se une a los receptores de la membrana postsináptica y genera un potencial de acción en la fibra muscular, lo que provoca la

contracción. En cambio, en la sinapsis afectada por MG (b), los anticuerpos bloquean o destruyen los receptores de acetilcolina, lo que reduce la señal eléctrica en el músculo y ocasiona una contracción débil o incompleta.

Figura 1.1

Comparación entre la transmisión neuromuscular normal y en la miastenia gravis



Nota. Adaptada de “Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction”, por D. B. Drachman y A. A. Amato, 2017. In S. L. Hauser & S. Josephson (Eds.), *Harrison's neurology in clinical medicine*.

En pacientes con anticuerpos dirigidos contra otras proteínas, como MuSK y LRP4, el mecanismo patológico no implica destrucción directa de los AChR. En su lugar, estos anticuerpos alteran los procesos moleculares responsables del agrupamiento, mantenimiento y organización funcional de los receptores de ACh en la membrana postsináptica (Morís, 2019).

Una vez explicados los mecanismos inmunológicos que afectan a la unión neuromuscular en la MG, se deben considerar los factores que generan el desarrollo de esta respuesta autoinmune. Como se ha mencionado, la etiología de esta enfermedad es multifactorial, resultado de la interacción entre una predisposición genética, factores ambientales y alteraciones en órganos inmunológicos, como el timo.

1.1.4.2. Factores genéticos

Aunque la MG autoinmune no se considera una enfermedad genética, sí se han identificado varios factores genéticos que pueden contribuir a su desarrollo. En los últimos años, distintos estudios han señalado la participación de ciertos genes como posibles factores de riesgo en la aparición tanto de formas familiares como esporádicas de la enfermedad. Entre los genes más destacados se encuentran HLA, ENOX1, CTLA4, PTPN22, RYR3, CACNA1S y SLAMF1 (Salvadó, 2020).

Además, también se han descrito un porcentaje aproximado del 3%-7,8% de personas diagnosticadas con MG con antecedentes familiares directos (Aguirre y Villa, 2020; Liu et al., 2017; Salvado et al., 2016). Los estudios en gemelos monocigóticos muestran una concordancia del 35,5%, en comparación con un 4-5% en gemelos dicigóticos (Ramanujam et al., 2011). Por otra parte, se ha observado una frecuencia del 10% al 15% de enfermedades autoinmunes concomitantes en pacientes con MG. La tiroiditis autoinmune es la comorbilidad más común, seguida por el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide (Gilhus et al., 2015; Misra et al., 2020).

Estos porcentajes reflejan la hipótesis de que podría existir una predisposición genética, que se activa en presencia de ciertos factores ambientales.

1.1.4.3. Factores ambientales

Además de la predisposición genética, los factores ambientales desempeñan un papel clave en el desarrollo y la evolución clínica de la MG. Estos pueden contribuir a que el sistema inmunológico deje de reconocer los componentes del propio organismo, favoreciendo la aparición de autoanticuerpos característicos de la enfermedad en personas genéticamente predispuestas (Avidan et al., 2014).

Se cree que situaciones como el estrés intenso, infecciones virales, ciertos medicamentos o toxinas pueden actuar como desencadenantes. De hecho, algunos

pacientes señalan que el inicio de los síntomas coincidió con una infección respiratoria o de otro tipo (4%), estrés emocional (4%), un trauma físico (3%), hipertiroidismo (2%) o tratamiento con hormonas tiroideas (1%) (Grob et al., 2008). También se han mencionado otras posibles causas como cirugías, el embarazo o el parto, reacciones alérgicas o el uso de algunos medicamentos (Bubuioc et al., 2021).

1.1.4.4. El papel del timo

Además de los factores genéticos y ambientales, el timo desempeña un papel central en la fisiopatología de la MG. Este órgano linfoide es clave en el desarrollo del sistema inmunológico, ya que en él maduran y se seleccionan los linfocitos T, un tipo de glóbulo blanco esencial en la respuesta inmune adaptativa, encargada de reconocer y eliminar agentes externos específicos (Dresser et al., 2021; Morís, 2019).

En la MG, el timo puede presentar alteraciones significativas que contribuyen directamente al desarrollo de la enfermedad. Se han observado con frecuencia anomalías tímicas, siendo la más común la hiperplasia folicular tímica (alrededor del 80% de los casos), seguida en menor proporción por los timomas (Cavalcante et al., 2011). Estas alteraciones, además de influir en la maduración de linfocitos T, crean un entorno inmunológicamente activo que favorece la activación de células B, las cuales producen autoanticuerpos, especialmente contra el AChR, interfiriendo así en la transmisión neuromuscular (Dresser et al., 2021; Morís, 2019). La extirpación quirúrgica de esta glándula, denominada timentomía, ha demostrado ser beneficioso en muchos pacientes (Aljaafari y Ishaque, 2022). Esto apoya la hipótesis de que el timo tiene un papel activo en la respuesta inmunitaria anómala.

En resumen, la MG es una enfermedad autoinmune adquirida de etiología multifactorial, donde influyen la predisposición genética, los factores ambientales y las disfunciones inmunológicas, especialmente en el timo. Aunque no se considera una

enfermedad hereditaria, se ha evidenciado una asociación con ciertos genes y antecedentes familiares, lo que sugiere una base genética subyacente. Además, hay factores ambientales que pueden activar o agravar la respuesta autoinmune. Por último, el timo no solo participa en la maduración de los linfocitos T, sino que puede convertirse en un foco de generación de autoanticuerpos patológicos.

1.1.5. Manifestaciones clínicas: signos y síntomas

La miastenia gravis (MG) se manifiesta clínicamente como una enfermedad de curso fluctuante, cuya característica principal es la debilidad muscular generalizada, especialmente tras una actividad repetida o sostenida. Esta sintomatología suele mejorar con el reposo, lo que distingue la MG de otros trastornos neurológicos que cursan con fatiga muscular (Gilhus, 2016).

La forma más común de presentación clínica es la denominada MG ocular, ya que aproximadamente el 50% de los pacientes inician su sintomatología con debilidad en la musculatura extraocular, presentando síntomas como ptosis palpebral (caída de párpados), diplopía (visión doble) o ambas. En la Figura 1.2. (en la página 52) se muestra una imagen representativa de un paciente con ptosis en el ojo izquierdo. Esta imagen refleja uno de los signos más característicos de la MG ocular, donde la debilidad muscular afecta principalmente a los músculos encargados de elevar los párpados y controlar la movilidad ocular.

La ptosis suele ser más frecuente o pronunciada en la parte final del día o tras la fijación prolongada de la mirada, mientras que la diplopía varía en intensidad y dirección, en función de los músculos oculares afectados (Dresser et al., 2021; Gilhus, 2016). Ambas manifestaciones oculares suelen ser asimétricas y, en ocasiones, pueden ser confundidas con otros trastornos oftalmológicos.

Figura 1.2

Ptosis palpebral en un paciente con MG ocular.



Nota. Imagen obtenida de “Miastenia gravis ocular y timoma” (p. 262), por V. Alegre-Ituarte et al., 2022, *Iberoamerican Journal of Medicine*, 4(4), 261-263.

Estos primeros síntomas, aunque de menor gravedad, pueden impactar en la vida de las personas afectadas dificultando algunas actividades de la vida diaria, como la conducción, el desplazamiento, la lectura o la escritura y también tiene un impacto en la interacción social, debido a que la caída del párpado puede generar inseguridad o malestar en situaciones sociales (Amayra et al., 2014). Además, la forma en que los pacientes perciben y afrontan estas limitaciones está modulada por factores psicosociales, como el apoyo social recibido y su propia autoeficacia, los cuales influyen en la capacidad de manejar la discapacidad y mantener la funcionalidad en la vida diaria (Raggi et al., 2010).

A medida que la enfermedad progresa a formas generalizadas, pueden comprometerse otros grupos musculares como la musculatura bulbar, cervical, las extremidades y en casos más graves, la musculatura respiratoria. En el caso de la afección bulbar produce una serie de síntomas que comprometen de manera importante la calidad de vida de las personas, como la disartria (dificultades para articular palabras), disfagia (dificultades para tragar) y disfonía (alteraciones de voz). Asimismo, también presentan debilidad facial, que puede traducirse en una pérdida de expresividad, dificultades para

sonreír y/o para cerrar los ojos con fuerza. Estas manifestaciones pueden afectar a la comunicación y a la ingesta de alimentos (Klair et al., 2014; Koneczny y Herbst, 2019).

La debilidad en las extremidades también es común, con mayor incidencia en la musculatura proximal, pero también puede verse afectada la zona distal. Esto conlleva que las personas afectadas experimenten dificultades para levantar los brazos, sostener objetos, subir escaleras o caminar distancias largas (Amayra et al., 2014). En los casos en los que la debilidad se encuentra en los músculos cervicales puede acompañarse de dificultades para mantener la cabeza erguida.

En los casos más severos, la MG puede comprometer a la musculatura respiratoria, generando disnea e incluso insuficiencia respiratoria. Esta situación clínica se conoce como crisis miasténica, en la que se requiere hospitalización y soporte ventilatorio (Koneczny y Herbst, 2019). Estas crisis se suelen dar en el 10-30% de los pacientes (Castro-Suarez et al., 2017; Nelke et al., 2022). En la Tabla 1.2. (en la página 55) se puede apreciar un resumen de los síntomas que presentan estos pacientes junto con testimonios que reflejan sus experiencias personales. Estos testimonios fueron recogidos en el estudio de Amayra et al. (2017), quienes realizaron entrevistas semiestructuradas con pacientes diagnosticados de MG, como parte de un análisis cualitativo sobre el impacto de la enfermedad en la calidad de vida. La inclusión de estos testimonios en esta tesis se realiza con el permiso expreso de los autores del estudio original.

Además de las complicaciones médicas graves, los síntomas de la MG se ven modulados por distintos factores externos. Uno de los más importantes es la fatiga acumulada, que influye significativamente en la debilidad muscular característica de la enfermedad. Esta debilidad suele fluctuar, siendo más intensa al final del día y más leve durante las primeras horas de la mañana (Gilhus et al., 2016). Otros factores que pueden agravar los síntomas son el estrés físico o emocional, las infecciones, determinados

fármacos, especialmente algunos con efecto anestésico, y la exposición al calor (Amayra et al., 2024; Grob et al., 2008, citado en Bubuioc et al., 2021). Por el contrario, el frío puede producir mejoría en la fuerza muscular (Amayra et al., 2017; Shimba et al., 2021).

Por otra parte, existen síntomas no motores que impactan en la calidad de vida de estas personas. A nivel emocional, se ha observado que estos pacientes tienen una alta prevalencia de estrés, ansiedad y depresión (Amayra et al., 2017), llegando a estimarse una prevalencia del 36% de depresión y del 33% de ansiedad (Nadali et al., 2023), los cuales no solo impactan en el bienestar general, sino que también pueden intensificar la sintomatología clínica (Shimba et al., 2021). En cuanto al sueño, los pacientes con MG presentan más trastornos que la población general (Martínez-Lapiscina et al., 2012), incluyendo insomnio, somnolencia diurna (Nicolle et al., 2006) o síndrome de piernas inquietas, caracterizado por una necesidad involuntaria de mover las piernas en reposo (Oliveira et al., 2017). En este sentido, se ha estimado que un 58% de los pacientes con MG presenta algún trastorno del sueño, frente al 20,8% de la población general española (Martínez-Lapiscina et al., 2012) y que entre un 30% y un 33% puede experimentar somnolencia diurna (Martínez-Lapiscina et al., 2012; Quera-Salva et al., 1992). Por otro lado, uno de los síntomas más estudiados es la respiración alterada durante el sueño, aunque los datos disponibles son heterogéneos. Mientras Quera-Salva et al (1992) reportaron una prevalencia del 55% de alteraciones respiratorias en fase REM, Prudlo et al. (2007) informaron una prevalencia más baja, del 21%. Estas alteraciones pueden estar relacionadas tanto con el uso de medicamentos empleados en la MG, como con síntomas emocionales (Huscher et al., 2009), estableciendo un ciclo perjudicial entre el mal descanso, la fatiga y los problemas emocionales (García-Sanchoyerto et al., 2024).

Algunos estudios, también han reportado déficits cognitivos leves, especialmente en funciones ejecutivas y memoria (Kaltsatou et al., 2015; Zhou et al., 2021), lo que

también podría estar vinculado a la combinación de alteraciones emocionales, fatiga y trastornos del sueño (Ayres et al., 2020; Feldmann et al, 2005).

En conjunto, las manifestaciones clínicas de la MG no se limitan al componente físico neuromuscular, sino que abarcan un espectro más amplio que incluye dimensiones psicológicas, cognitivas y funcionales.

Tabla 1.2

Signos y síntomas MG con ejemplos de testimonios

Categoría	Signos y Síntomas	Testimonios
Ocular	Ptoxis (caída de párpado) Diplopía (visión doble) Visión Borrosa	Normalmente parece que cuando estoy estresado, los síntomas se acrecientan y no suelo poder aliviarlo con facilidad.
Bulbar	Disartria (dificultad para hablar) Disfagia (dificultad para tragar) Disfonía	Cuando hablo por mucho tiempo la voz se vuelve gangosa y comienza a desaparecer. Se resuelve tomando la medicación.
Facial	Asimetría facial Inexpresividad facial	En la adolescencia es más complicada la situación por tus rasgos faciales, caída del parpado, dificultar para hablar, optando por el aislamiento o con el silencio... una vez en edad adulta aceptarte tal como vienen las cosas.
Cuello	Caída de la cabeza	Como primer síntoma me tiemblan muchísimo las manos y los pies y no aguanto el peso de mi cabeza
Extremidades	Debilidad Fatigabilidad Aumenta con el esfuerzo, mejora con el descanso	La debilidad y la fatigabilidad me afectan en actividades de la vida diaria como hacerme una coleta, abrochar botones, pelar y cortar fruta, vestirme sobre todo ropa interior, subir escaleras o cuestras, levantarme del suelo, etc.
Respiratorias	Dificultad respiratoria Debilidad de músculos intercostales	Simplemente caminar con una ligera cuestra, me agota la respiración en menos de 50 metros.

Nota. Tabla adaptada de “Guía psicosocial de la Miastenia Gravis y Congénita. Guía informativa basada en la evidencia y en los testimonios de pacientes y familiares” (p. 18) I. Amayra et al., 2017.

1.1.6. Curso de la enfermedad

Como se ha descrito a lo largo de este documento, la miastenia gravis (MG) presenta un curso clínico variable, tanto en su inicio como en su evolución. Aproximadamente el 50% de los casos comienzan con debilidad en la musculatura ocular, lo que se manifiesta como ptosis palpebral y diplopía. En el resto de los casos, el comienzo puede ser con debilidad bulbar, con síntomas como disartria y disfagia, y/o con debilidad en las extremidades o en la musculatura axial. Asimismo, en un porcentaje alto de pacientes que comienzan con afectación ocular, la debilidad se generaliza a otros grupos musculares en los primeros años de evolución, siendo este periodo el más agresivo de la enfermedad (Dresser et al., 2021; Gilhus, 2016).

Aunque la MG no tiene cura, los tratamientos actuales han permitido que la mayoría de los pacientes alcancen una buena estabilidad clínica y una mejora significativa en su calidad de vida (Aljaafari y Ishaque, 2022). Uno de los tratamientos que ha contribuido a esta mejora ha sido la timectomía (extirpación quirúrgica del timo) indicada en los casos apropiados para esta intervención. Los estudios han demostrado que esta intervención puede mejorar los síntomas y reducir la necesidad de medicación inmunosupresora, con beneficios sostenidos a largo plazo (Wolfe et al., 2016).

Por tanto, a través de los tratamientos farmacológicos y de la intervención quirúrgica, en algunos casos se ha logrado una remisión completa de los síntomas, con recuperación total de la fuerza muscular (Bravo-Iñiguez et al., 2016). Sin embargo, debido a la heterogeneidad en la causa subyacente y en la respuesta al tratamiento, se estima que entre un 10% y 15% de los pacientes presentan una forma refractaria, que no responde adecuadamente a las terapias convencionales, lo que afecta negativamente su calidad de vida (Feng et al., 2021).

Respecto a su mortalidad, como se ha expuesto previamente, actualmente la MG no se considera una enfermedad mortal si se trata de forma adecuada. No obstante, antes del desarrollo de tratamientos eficaces, la tasa de mortalidad durante las crisis miasténicas podía alcanzar un 50% (Gilhus, 2009). Gracias a los avances en el manejo médico, esta cifra se ha reducido de forma notable, situándose en torno al 1-5% (Bubuioc et al., 2021; Ramírez et al., 2023).

1.1.7. Tratamiento y pronóstico

La MG es una enfermedad crónica que, a pesar de no contar con una cura definitiva, puede ser controlada en la mayoría de los casos mediante un tratamiento adecuado. El objetivo principal de los tratamientos existentes es mejorar la función muscular y reducir la actividad autoinmune, permitiendo a muchos pacientes alcanzar una buena calidad de vida y funcionalidad (Alhaidar et al., 2022; Gilhus et al., 2011).

Entre los fármacos empleados, el tratamiento sintomático más común consiste en el uso de anticolinesterásicos, como la piridostigmina, que actúan prolongando la acción de la ACh en la unión neuromuscular, mejorando así la contracción muscular. En aquellos casos en los que este fármaco resulta insuficiente, se suelen añadir corticoides, como la prednisona, que tienen un efecto inmunosupresor al reducir la inflamación y la actividad del sistema inmunológico (Amayra et al., 2024; Melzer et al., 2016). No obstante, el uso prolongado de corticoides puede conllevar efectos secundarios que afectan tanto al estado físico como psicológico de los pacientes, entre los que se incluyen la ganancia de peso, la osteoporosis, alteraciones del estado de ánimo y, en algunos casos, dificultades cognitivas (Johnson et al., 2021).

En el manejo a largo plazo, se recurre frecuentemente a inmunosupresores no esteroides, como azatioprina o micofenolato, con el objetivo de disminuir la producción de autoanticuerpos. Otro tratamiento son las inmunoglobulinas intravenosas y recambio

plasmático. Estos tratamientos se emplean especialmente en fases graves o en crisis, debido a su rápida actuación. Estas terapias se utilizan como medida transitoria hasta que los inmunosupresores alcanzan su eficacia terapéutica (Amayra et al., 2024; Alhaidar et al., 2022; Melzer et al., 2016).

En pacientes con formas más resistentes de la enfermedad, particularmente aquellos con anticuerpos anti-MuSK, se puede considerar el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal que actúa contra los linfocitos B, células clave en la producción de autoanticuerpos (Verschuuren et al., 2022).

Además del tratamiento farmacológico, algunos pacientes se benefician de la timectomía, una intervención quirúrgica que consiste en la extirpación del timo. Este procedimiento está indicado principalmente en pacientes con timoma o hiperplasia folicular tímica, y ha demostrado ser útil para mejorar los síntomas y en determinados casos, se ha asociado con la remisión de la enfermedad (Wolfe et al., 2016).

En general, con un abordaje terapéutico adecuado adaptado a la persona, la mayoría de los pacientes con MG puede mantener una buena calidad de vida a largo plazo, aunque un porcentaje reducido presenta formas más resistentes que requieren seguimiento especializado y ajustes continuos en el tratamiento.

1.2. Psicología y miastenia gravis

1.2.1. Introducción a las implicaciones psicológicas en MG

A pesar de que la MG ha sido tradicionalmente estudiada desde una perspectiva física, en los últimos años ha crecido el interés por comprender su impacto a nivel psicológico. Esto se debe al reconocimiento de que las enfermedades neuromusculares no solo afectan a la función física, sino también a la calidad de vida, al estado emocional y a la salud mental de las personas diagnosticadas (Sociedad Española de Neurología [SEN], 2024). Este enfoque se fundamenta en el modelo biopsicosocial propuesto por

Engel (1977), que sostiene que la salud y la enfermedad son el resultado de la interacción entre factores biológicos, psicológicos y sociales. Concretamente, la MG, siendo una enfermedad crónica, fluctuante e impredecible, requiere no solo una adaptación física, sino también un importante proceso de adaptación emocional y cognitivo tanto del paciente como de la persona que le acompaña (Amayra et al., 2014).

En este contexto, la teoría del estrés y afrontamiento de Lazarus y Folkman (1984) resulta especialmente relevante para entender cómo los pacientes con MG enfrentan las demandas emocionales y cognitivas de su enfermedad. Según esta teoría, el nivel de estrés experimentado no depende únicamente de la severidad objetiva de la enfermedad, sino también de la percepción personal que el paciente tiene de la situación y de las estrategias que emplea para manejarla. De esta forma, el apoyo social, la percepción de control y los recursos personales son determinantes clave para el bienestar emocional y la capacidad de adaptación.

El diagnóstico de MG suele ser un momento complejo y estresante, caracterizado por incertidumbre y miedo. Al tratarse de una enfermedad rara o poco frecuente, muchos profesionales de la salud no cuentan con información suficiente, lo que puede aumentar la sensación de vulnerabilidad en el paciente. Esta falta de conocimiento y apoyo, sumada a la variabilidad clínica y al posible retraso diagnóstico, que en un 25% de los casos supera un año (Cortés-Vicente et al., 2024), tiene un gran impacto emocional (Amayra et al., 2014). La exposición continua a estos factores estresantes puede desencadenar un estrés crónico que activa el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, provocando la liberación sostenida de glucocorticoides (Knezevic et al., 2023). Aunque inicialmente estos regulan la inflamación, en situaciones persistentes pueden alterar la función inmunológica, lo cual podría empeorar la evolución clínica de la MG (McEwen, 2007; Shimba et al., 2021). Por

lo tanto, el estrés crónico tiene un impacto biológico directo que se suma a sus efectos emocionales.

1.2.2. Evidencia científica: prevalencia de síntomas psicológicos en MG

Es frecuente que los pacientes con MG presenten síntomas psicológicos como depresión, ansiedad, sensación de aislamiento y una calidad de vida reducida en comparación con la población general (García-Sanchoyerto et al., 2024; Law et al., 2021). Concretamente, Bogdan et al. (2020) encontraron una prevalencia de depresión del 17 % en pacientes con MG. Esto es muy superior a las tasas en la población adulta general, que es del 4,4% para depresión y del 3,6% para ansiedad, según estimaciones globales (World Health Organization [WHO], 2017).

Un reciente metaanálisis (Nadali et al., 2023) incluyó 38 estudios, con una muestra total de 7.638 pacientes adultos con MG, llegando a estimar una prevalencia del 36% de depresión y del 33% de ansiedad. Las tasas de prevalencia individuales entre los estudios incluidos fueron muy variables, oscilando entre el 1% y el 76% para la depresión y entre el 3% y el 71% para la ansiedad, reflejando diferencias metodológicas y factores clínicos y socioculturales. Parte de la disparidad en la prevalencia de ansiedad y depresión puede atribuirse a los instrumentos psicométricos empleados para su evaluación, como el *Beck Anxiety Inventory* (BAI) y el *Beck Depression Inventory* (BDI). Estos cuestionarios incluyen ítems somáticos o neurovegetativos que pueden coincidir con síntomas propios de la MG, como la fatiga o las alteraciones respiratorias, aumentando el riesgo de falsos positivos. En este sentido, la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS de sus siglas en inglés *Hospital Anxiety and Depression Scale*) se considera un instrumento más adecuado, ya que excluye los síntomas físicos frecuentes en estos pacientes, como los trastornos del sueño o la fatiga, permitiendo una valoración más precisa de la sintomatología ansioso-depresiva (Amayra et al., 2024; Liu y Tang, 2018).

Se ha demostrado, además, que los síntomas emocionales afectan a la percepción subjetiva de la enfermedad. Pacientes con depresión y ansiedad tienden a valorar su MG como más grave y limitante, independientemente de la evaluación clínica objetiva (Mihalache et al., 2024; Stojanov et al., 2019). Esto influye directamente en la calidad de vida y puede generar un círculo de retroalimentación negativa, en el que, a mayor malestar emocional, mayor percepción de discapacidad, y esta percepción a su vez intensifica el malestar.

Por otro lado, el estrés y la ansiedad no son solo consecuencias de la MG, sino que también pueden actuar como desencadenantes de crisis miasténicas, complicando el manejo clínico de la enfermedad (Stojanov et al., 2019).

En cuanto a diferencias de género, algunos estudios han identificado diferencias de género significativas respecto a estos síntomas emocionales. En concreto, se observa que las mujeres con MG tienden a puntuar más alto en escalas de ansiedad y depresión en comparación con los hombres (Parada et al., 2014). Este hallazgo coincide con investigaciones que describen una mayor predisposición en mujeres con enfermedades crónicas a manifestar sintomatología depresiva (Leppänen et al., 2004). Estos datos van en línea con los de la población general, los cuales describen una mayor prevalencia de depresión en mujeres que en hombres, atribuida a factores biológicos, hormonales, psicológicos y sociales (Kuehner, 2017). En este contexto, en las enfermedades neuromusculares como la MG esto puede acentuarse debido a la carga física y emocional que conlleva convivir con una enfermedad crónica (Amayra et al., 2017).

1.2.3. Moduladores del impacto psicológico

1.2.3.1. Calidad de sueño y bienestar emocional

La calidad de sueño es un factor clave en el bienestar emocional de las personas con MG. Diversos estudios han señalado que estos pacientes presentan un aumento de la

latencia del sueño, es decir, mayores dificultades para conciliarlo en comparación con personas sin MG. Asimismo, se observa una reducción en la calidad y eficiencia del sueño, lo que se traduce en una percepción subjetiva de descanso no reparador y en la presencia de despertares nocturnos frecuentes. Estas alteraciones del sueño se asocian a un deterioro general del bienestar afectando tanto la esfera física como la emocional (Blum et al., 2015; Stojanov et al., 2019).

Además, la somnolencia diurna y los trastornos respiratorios durante el sueño pueden incrementar la probabilidad de desarrollar sintomatología ansiosa y/o depresiva. En esta línea, un estudio reciente con pacientes turcos mostró que el 77,4% de aquellos con síntomas depresivos reportaban una mala calidad de sueño, frente al 72% de pacientes sin depresión que informaron una buena calidad de descanso (Dede et al., 2025).

De manera complementaria, en otro estudio un análisis de regresión lineal evidenció que los niveles de ansiedad explicaban el 22,9 % de la variabilidad en la calidad del sueño, siendo esta relación estadísticamente significativa (García-Sanchoyerto et al., 2024). Estos hallazgos refuerzan la idea de que la relación entre la calidad del sueño y los síntomas emocionales en MG es bidireccional. Por un lado, el insomnio y la mala calidad del sueño se asocian con niveles más elevados de ansiedad y depresión (Happe et al., 2004; Tascilar et al., 2017). Por otro, la presencia de ansiedad parece ser un factor que empeora significativamente el sueño en estos pacientes (García-Sanchoyerto et al., 2024).

1.2.3.2. Tratamiento farmacológico y bienestar emocional

Otro factor que contribuye al impacto emocional en las personas afectadas con MG es el tratamiento farmacológico. Algunos corticosteroides, como la prednisona, se asocian frecuentemente a efectos adversos neuropsiquiátricos, entre los que se incluyen problemas de sueño, irritabilidad o síntomas depresivos (Ciriaco et al., 2013; Raggi et al., 2010).

Estos efectos no solo deterioran la calidad de vida, sino que, en algunos casos, pueden llegar a comprometer la adherencia terapéutica, generando un dilema clínico entre el control inmunológico y el bienestar emocional. La intensidad de estos síntomas suele estar relacionada tanto con la dosis administrada como con la duración del tratamiento (Johnson et al., 2021; Suzuki et al., 2011), lo que plantea la importancia de un seguimiento psicológico estrecho en pacientes sometidos a tratamientos prolongados.

Por su parte, en el caso de la piridostigmina, aunque no se ha estudiado directamente su efecto en estos pacientes, sí se ha visto que aquellos que reciben con dosis más altas tienen niveles de depresión más elevados (Mihalache et al., 2023). Esta relación aún no está del todo aclarada, pero destaca la necesidad de valorar de forma integral los efectos del tratamiento.

1.2.3.3. Cognición y bienestar emocional

Tradicionalmente, la MG no se ha considerado una enfermedad con afectación neuropsicológica. Sin embargo, algunos estudios recientes apuntan a que determinados pacientes presentan dificultades en funciones ejecutivas, atención y memoria (Iacono et al., 2023; Kaltsatou et al., 2015; Klaus et al., 2022). Se sospecha que estas alteraciones cognitivas podrían estar mediadas, al menos en parte, por el malestar emocional. Los altos niveles de estrés, ansiedad y depresión pueden influir negativamente en la concentración, la toma de decisiones y la memoria de trabajo, afectando a las actividades de la vida diaria (Ayres et al., 2020; Eizaguirre et al., 2017). Este deterioro subjetivo puede aumentar la percepción de discapacidad y contribuir a la espiral de malestar.

1.2.4. *Hacia un abordaje integral de la miastenia gravis: implicaciones clínicas*

Los datos actuales subrayan la importancia de considerar la salud mental como un elemento central en la atención a las personas con MG. Los síntomas emocionales no son un efecto colateral, sino un factor que puede condicionar la evolución clínica, aumentar

la percepción de gravedad y disminuir la calidad de vida (Marbin et al., 2022; Paul y García-Egan, 2018). Por ello, tanto en la práctica clínica como en la investigación, es fundamental evaluar y abordar estos aspectos para ofrecer una atención más completa y efectiva.

1.3. Cognición y miastenia gravis

1.3.1. Introducción a la afectación cognitiva en la miastenia gravis

En los últimos años, al igual que ha ocurrido con el creciente interés en el ámbito de la psicología en miastenia gravis (MG), se ha comenzado a explorar de forma más sistemática la posible relación de esta enfermedad con los aspectos cognitivos. Esto se debe, en gran medida, a las experiencias clínicas reportadas por algunos pacientes, quienes describen sensaciones de “neblina mental”, dificultades para mantener la concentración o incluso problemas para recordar información (Amayra et al., 2017), a pesar de que la MG tradicionalmente ha sido considerada una enfermedad del sistema nervioso periférico (Gilhus, 2016).

Además, una de las hipótesis que se plantea para la asociación entre MG y alteraciones cognitivas se basa en el papel de la acetilcolina (ACh). Este neurotransmisor cumple funciones fundamentales en el sistema nervioso central (SNC), concretamente participa en algunos procesos cognitivos, como la memoria, aprendizaje y la atención (Hasselmo, 2006; Huang et al., 2022). De hecho, la disfunción colinérgica en estructuras como el hipocampo y la corteza prefrontal se ha relacionado con el deterioro cognitivo observado en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (Chen et al., 2022; Huang et al., 2022). No obstante, es importante destacar las diferencias que hay entre estas dos enfermedades. Mientras que, en el Alzheimer existe una pérdida progresiva y estructural de las neuronas colinérgicas, lo que conlleva un deterioro cognitivo grave, en la MG la afección de la ACh se limita los receptores de este

neurotransmisor en sistema nervioso periférico (Morales-Casado et al., 2024) lo que supone una diferencia significativa que limita la comparación entre ambas patologías.

Además de la posible implicación del sistema colinérgico en las dificultades cognitivas, se han propuesto diversas hipótesis que intentan explicar las alteraciones cognitivas referidas por los pacientes con MG. Estas hipótesis sugieren que el deterioro percibido a nivel cognitivo podría no deberse únicamente a un problema neurológico directo, sino a la influencia de factores neuropsiquiátricos y/o psicosociales que interfieren en el rendimiento cerebral. Entre ellos se encuentran la fatiga, la calidad de sueño, los efectos de los corticoides y los factores psicológicos (Ayres et al., 2020; Bartel y Lotz, 1995; Davidov-Lustig et al., 1993; Eizaguirre et al., 2017; Feldmann et al., 2005; Iwasaki et al., 1993). Por tanto, es importante revisar la evidencia científica actual acerca de la cognición en pacientes con MG, la cual se detalla en los siguientes apartados.

1.3.2. Revisión de la evidencia científica sobre las alteraciones cognitivas en miastenia gravis

Desde la década de 1980, se ha planteado la posibilidad de que la MG puede afectar a distintos aspectos del funcionamiento cognitivo. La primera investigación destacada en este ámbito fue la de Tucker et al., (1988), quienes identificaron alteraciones en la memoria en pacientes con MG, vinculando esta observación a una afección en el sistema colinérgico central. Esta línea de investigación fue cuestionada por Lewis et al. (1989), quienes, tras comparar pacientes con MG frente a controles sanos, no encontraron evidencias que respaldasen un deterioro cognitivo significativo atribuible a un déficit colinérgico. Estas discrepancias marcaron el inicio de un debate en la literatura científica, que continúa a día de hoy, entre estudios que respaldan la existencia de alteraciones cognitivas en pacientes con MG con aquellos que no observan diferencias significativas,

o que atribuyen dichas dificultades a factores secundarios asociados a la enfermedad más que una afección directa del SNC.

Durante las décadas siguientes, estudios como los de Iwasaki et al. (1990, 1993) y Davidov-Lustig et al. (1993) incluyeron otros dominios cognitivos, como la atención y la velocidad psicomotora, considerando también variables como la depresión o la fatiga como factores moduladores del rendimiento cognitivo de las personas con MG.

El debate sobre el origen y la naturaleza de estos síntomas cognitivos continuó en investigaciones posteriores. Por su lado, Bartel y Lotz (1995) identificaron alteraciones en la velocidad motora más que en la memoria, lo cual podría interpretarse como un enlentecimiento del procesamiento de la información. Al igual que estudios anteriores, Davidov-Lustig et al. (1993), tampoco hallaron una relación clara entre el uso de fármacos como glucocorticoides o inhibidores de la colinesterasa y el rendimiento cognitivo, aunque señalaron que factores como la duración de la enfermedad, la presencia de anticuerpos o el tipo de miastenia según la clasificación MGFA.

Por su parte, Sitek et al. (2009) concluyeron que la MG no produce un deterioro cognitivo global, aunque reconocieron que la fatiga muscular podría dificultar el desempeño en tareas que requieren velocidad motora o coordinación oculomotora, afectando indirectamente a los resultados cognitivos. Otros trabajos como el de Bohbot et al. (1997) identificaron déficits tanto en memoria espacial como no espacial, mientras que Stepansky et al. (1997) hallaron apneas e hipopneas centrales de sueño en un 60 % de los pacientes, acompañadas de alteraciones mnésicas.

Más recientemente, la introducción de herramientas más sensibles y protocolos más sistematizados ha permitido identificar con mayor claridad ciertos patrones de afectación. Por ejemplo, Zhou et al. (2021) a través de un metaanálisis que incluía 274 pacientes con MG, demostraron un peor desempeño en tareas de memoria verbal en esta

población. Ayres et al. (2020) también describieron más problemas en actividades de memoria, pero en contra de Bartel y Lotz (1995), sí relacionaron el deterioro cognitivo con factores como el uso de glucocorticoides y la presencia de síntomas ansioso-depresivos.

Más recientemente, estudios de neuroimagen han aportado nueva evidencia sobre este tema. Klaus et al. (2022) reportaron una reducción de materia gris en el giro cingulado, el lóbulo parietal inferior y el giro fusiforme, regiones vinculadas con funciones ejecutivas, memoria y orientación espacial. Zhou et al. (2024), mediante resonancia magnética funcional y espectroscopia de protones, confirmaron alteraciones funcionales y metabólicas en la corteza prefrontal y el tálamo, reforzando la hipótesis de un componente central de base neurobiológica.

Por su parte, Iacono et al. (2023) aportaron evidencia relevante al señalar que una proporción considerable de pacientes con MG presentaba deterioro cognitivo leve. Este deterioro fue más prevalente en aquellos con una forma clínica más grave de la enfermedad. Además, observaron que el uso de piridostigmina, un fármaco empleado con frecuencia en MG para tratar la debilidad muscular podría tener un efecto protector frente al déficit cognitivo, reforzando la idea de que algunos síntomas podrían ser parcialmente reversibles con un tratamiento adecuado. Estas observaciones coinciden con las conclusiones previas de Marra et al. (2009), quienes también habían relacionado un peor rendimiento cognitivo con una mayor severidad clínica.

Por último, Lázaro et al. (2013) evaluaron el reconocimiento de expresiones faciales emocionales (REFE) en pacientes con MG, considerando que la pérdida de expresividad facial característica de la enfermedad puede influir tanto en la interacción social como en la percepción emocional. En este trabajo, los pacientes con MG mostraron

peores puntuaciones y tiempos de reacción más lentos al reconocer emociones como el miedo y la sorpresa.

En conjunto, estos hallazgos actuales refuerzan la idea de que la MG puede acompañarse de un deterioro cognitivo leve y multifactorial, que afecta principalmente a dominios como la memoria, la atención y la velocidad de procesamiento. No obstante, la evidencia actual sugiere que estos déficits están modulados por factores clínicos, emocionales y farmacológicos.

1.3.3. Dominios cognitivos afectados en la miastenia gravis

Las investigaciones realizadas hasta el momento en torno a la cognición y miastenia gravis (MG) han evidenciado que el deterioro cognitivo en estos pacientes no suele ser global, sino que afecta preferentemente a ciertos dominios neuropsicológicos. Los hallazgos más relevantes señalan dificultades leves en memoria, atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento y reconocimiento emocional. No obstante, se observa alta variabilidad en los resultados debido a la influencia de ciertos factores clínicos, emocionales y terapéuticos.

1.3.3.1. Memoria

Uno de los dominios más estudiados en la MG ha sido la memoria, especialmente la memoria verbal. Desde los primeros estudios realizados ya se reportaban dificultades en este ámbito (Tucker et al., 1988). Posteriormente, se ha añadido que los déficits cognitivos en pacientes con MG podrían abarcar tanto memoria verbal como espacial (Bohbot et al., 1997; Davidov-Lustig et al., 1993). Investigaciones más recientes confirman estos hallazgos, mostrando un rendimiento más bajo en pacientes con MG en memoria inmediata y a largo plazo (Ayres et al., 2020; Zhou et al., 2021), mientras que otros estudios han documentado disfunción prefrontal y talámica relacionada con el procesamiento mnésico (Zhou et al., 2024). En otro estudio, también se han reportado

peores resultados en memoria verbal, pero en la codificación (memoria a corto plazo) más que en la recuperación (Iacono et al., 2023).

En algunos casos, el deterioro mnésico puede verse afectado por variables como la fatiga, la interrupción del sueño (Stepansky et al., 1997) o el uso de glucocorticoides (Ayres et al., 2020). Asimismo, también se ha hipotetizado que los problemas de memoria podrían estar asociados a dificultades atencionales, las cuales estarían moduladas por factores emocionales, como la ansiedad o la depresión (Ayres et al., 2020; Eizaguirre et al., 2017; Iwasaki et al., 1993).

1.3.3.2. Atención y velocidad de procesamiento

Algunos estudios han descrito alteraciones en la atención sostenida y en la velocidad de procesamiento en pacientes con MG, mayormente en tareas que requieren respuestas rápidas o procesamiento constante de la información. Este patrón no parece reflejar un deterioro atencional primario, sino más bien un enlentecimiento general del procesamiento cognitivo, que puede asociarse a factores como la fatiga (Paul et al., 2002), las alteraciones del sueño, alteraciones emocionales o efectos secundarios de la medicación (Eizaguirre et al., 2017; Feldmann et al., 2005).

Estudios más recientes confirman dichas dificultades. Kaltsatou et al. (2015) y Eizaguirre et al. (2017) encontraron déficits similares en tareas de atención sostenida y velocidad de procesamiento, lo que refuerza la idea de una afectación cognitiva sutil pero clínicamente relevante en estos dominios. Además, investigaciones en las que se ha empleado técnicas como neuroimagen han evidenciado una reducción en la conectividad funcional en regiones cerebrales implicadas en el control atencional y la velocidad de procesamiento, como la corteza prefrontal y el tálamo, aportando una base neurobiológica a estos déficits (Zhou et al., 2024).

1.3.3.3. Funciones ejecutivas

Aunque el lenguaje no ha sido muy explorado en pacientes con MG, algunos estudios han identificado ciertas dificultades en la fluidez verbal (Zhou et al., 2021). No obstante, estas dificultades podrían explicarse por interferencias relacionadas con la disfunción ejecutiva o con el impacto de la fatiga, más que por una afectación lingüística primaria. Este hallazgo refuerza la idea de que muchas de las dificultades cognitivas en MG responden a la interacción entre diversos factores.

Por otro lado, investigaciones como las de Kaltsatou et al. (2015), Hamed et al. (2014) y Wang et al. (2020) han descrito limitaciones en flexibilidad cognitiva y control inhibitorio, funciones asociadas al lóbulo frontal. Estas dificultades podrían estar relacionadas con alteraciones en los circuitos fronto-talámicos, como se ha demostrado en estudios estructurales y funcionales (Klaus et al., 2022; Zhou et al., 2024).

1.3.3.4. Habilidades visuoespaciales

En cuanto a las habilidades visuoespaciales, estudios como el de Bohbot et al. (1997) y el de Zhou et al. (2024) reportaron dificultades en orientación espacial y reconocimiento visual, posiblemente relacionadas con disfunción en áreas parietales, como sugiere la reducción de volumen en el lóbulo parietal inferior observada en estudios estructurales en pacientes con MG (Klaus et al., 2022).

1.3.3.5. Reconocimiento de expresiones faciales emocionales

El reconocimiento de expresiones faciales emocionales, a pesar de ser el dominio menos explorado en estos pacientes, constituye un aspecto relevante en el estudio de la cognición social. Un trabajo pionero en este ámbito es el de Lázaro et al. (2013), quienes evaluaron el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en una muestra de 35 pacientes y 36 controles sanos. Los resultados mostraron que los pacientes con MG obtenían puntuaciones significativamente inferiores en el reconocimiento de emociones como el miedo y la sorpresa, además de presentar mayores tiempos de reacción. Según

los autores, esto implica que la MG podría tener un impacto en la cognición social, concretamente en la capacidad para procesar y responder de forma adecuada a las señales emocionales del entorno, lo que podría dificultar la interacción social de estas personas.

1.3.4. Factores moduladores del rendimiento cognitivo en la MG

Como se ha ido recogiendo a lo largo de este apartado, el rendimiento cognitivo en MG está influido por una combinación de factores clínicos, emocionales, farmacológicos y fisiológicos (Ayres et al., 2020; Eizaguirre et al., 2017; Feldmann et al., 2005). No obstante, aún no existe un consenso claro respecto a cuáles de estos factores ejercen una influencia significativa, ni se han incorporado de manera sistemática en la mayoría de los estudios realizados en población miasténica.

Uno de los factores más relevantes es la fatiga, síntoma principal de la MG, que puede afectar a procesos atencionales, mnésicos y ejecutivos, especialmente en tareas que exigen rapidez o esfuerzo sostenido. Estudios previos han vinculado esta condición a un deterioro significativo en la memoria verbal, la atención dividida y la velocidad de procesamiento (Davidov-Lustig et al., 1993; Feldmann et al., 2005; Paul et al., 2002; Zhou et al., 2021).

Otro elemento relevante son las alteraciones del sueño. La MG se ha asociado con una alta prevalencia de trastornos como insomnio, somnolencia diurna o síndrome de piernas inquietas (Nicolle et al., 2006; Oliveira et al., 2017). Estas alteraciones de sueño pueden contribuir de forma directa a la disfunción cognitiva, en particular afectando la consolidación de la memoria, la flexibilidad cognitiva y la inhibición de respuestas automáticas (Krause et al., 2017). Según Ayres et al. (2020), la mala calidad del sueño puede tener un impacto en el rendimiento cognitivo de las personas con MG.

En relación con el tratamiento farmacológico, se ha documentado que el uso prolongado de glucocorticoides puede estar asociado a alteraciones mnésicas, afectivas y

atencionales (Ayres et al., 2020; Marra et al., 2009). En cambio, la piridostigmina podría ejercer un efecto protector colinérgico parcial, aunque no está exento de posibles efectos adversos leves a nivel cognitivo y emocional (Iacono et al., 2023).

Por otra parte, los factores emocionales y neuropsiquiátricos también desempeñan un papel fundamental. La comorbilidad con síntomas depresivos y ansiosos es frecuente en enfermedades autoinmunes, y la MG no constituye una excepción. Estos estados emocionales afectan especialmente la motivación, el tiempo de reacción, la memoria episódica y el control ejecutivo (Ayres et al., 2020; Eizaguirre et al., 2017; Feldmann et al., 2005).

En resumen, se ha evidenciado que factores como la fatiga, los trastornos del sueño, el tratamiento farmacológico y el estado emocional influyen de manera relevante en el rendimiento cognitivo de las personas con MG. Sin embargo, no todos los estudios neuropsicológicos consideran estos elementos de forma sistemática, lo que limita la interpretación de los hallazgos. Además, no todos los estudios llevados a cabo llegan a los mismos resultados. Por tanto, es importante incorporar el conjunto de estas variables en futuras investigaciones para obtener una visión precisa y completa del perfil cognitivo en esta población.

1.3.5. Limitaciones metodológicas en los estudios cognitivos de la MG

La investigación sobre el deterioro cognitivo en MG presenta diversas limitaciones metodológicas que dificultan tanto la interpretación como la generalización de los hallazgos. Una de las principales problemáticas es que muchos estudios no tienen en cuenta variables clave que pueden influir en el rendimiento cognitivo, como la fatiga, la calidad del sueño, el estado emocional y el tratamiento farmacológico.

Asimismo, otra barrera importante es la heterogeneidad de las muestras analizadas, que varían considerablemente tanto en tamaño como en características

clínicas. Por ejemplo, algunos trabajos carecen de grupo control (Ayres et al., 2020; Iacono et al., 2023), mientras que otros incluyen un número muy reducido de participantes (Ayres et al., 2020; Eizaguirre et al., 2017; Hamed et al., 2014), lo que compromete la validez estadística de los resultados. Esta situación podría explicarse, en parte, por la baja prevalencia de la enfermedad, que implica una dispersión geográfica de los pacientes y dificulta su acceso a centros especializados (Grogan & Simmons, 2020). Además, al tratarse de una enfermedad neuromuscular, muchas personas presentan problemas de movilidad que también pueden limitar su participación en este tipo de estudios (Bashshur et al., 2015; Monte et al., 2022).

En este contexto, y especialmente a raíz de la pandemia por COVID-19, se ha empezado a proponer el uso de herramientas de evaluación en remoto como una opción prometedora para facilitar la participación de pacientes con limitaciones motoras, ayudando así a superar barreras logísticas y geográficas (Bashshur et al., 2015; Martínez et al., 2014; Monte et al., 2022).

1.4. Nuevas formas de evaluación: Tele-Neuropsicología

1.4.1. Telepsicología y Tele-Neuropsicología: introducción y fundamentos

Los avances en la sociedad, la ciencia y la tecnología han permitido una evolución en el ámbito médico, permitiendo el desarrollo de nuevas técnicas e instrumentos para dar respuesta a las necesidades de los sistemas sanitarios y los pacientes (Omachonu y Einspruch, 2010). Entre estos avances, se destaca el surgimiento de la telemedicina, definida como la prestación de servicios médicos a distancia mediante dispositivos informáticos, videoconferencia y telecomunicaciones (Eysenbach, 2001; Wootton et al., 2017). Sus orígenes se remontan a mediados del siglo XX, cuando se empezó a utilizar el teléfono y la radio como herramientas de teleasistencia para conectar médicos con pacientes en zonas rurales o de difícil acceso (Wootton et al., 2017). Con el desarrollo de

internet en los años noventa, la telemedicina se expandió y dio lugar a la telesalud, que abarca un espectro más amplio de servicios sanitarios a distancia, incluyendo prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación (Darkins y Cary, 2000; Piscotty y Kalisch, 2014).

En el campo de la salud mental, estos avances han dado lugar al desarrollo de la telepsicología, definida por la *American Psychological Association* (APA, 2013) como la aplicación de las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) que permiten la comunicación no presencial. Esta modalidad incluye el uso de teléfono, dispositivos móviles, videoconferencia, correo electrónico, mensajería instantánea, plataformas web y otras actividades online como blogs o redes de apoyo. La telepsicología abarca evaluación, intervención psicoeducación y seguimiento clínico por medios digitales (APA, 2013). Esta herramienta ha demostrado ser clave para superar las barreras de acceso a la atención psicológica, especialmente en pacientes que se enfrentan aislamiento geográfico y falta de recursos clínicos especializados, como suele ocurrir en el caso de las enfermedades poco frecuentes (Chen et al., 2024).

Dentro de la telepsicología, se encuentra la Tele-Neuropsicología (TeleNP) como una de sus aplicaciones específicas, que se refiere al uso de tecnologías audiovisuales para llevar a cabo evaluaciones neuropsicológicas y otros servicios asociados de manera remota (Bilder et al., 2020). Este enfoque incluye la administración de pruebas cognitivas, entrevistas clínicas, revisión de historiales, sesiones de intervención, consultas educativas y la devolución de resultados (Hewitt et al., 2020; Koterba et al., 2020).

1.4.2. Evidencia científica sobre la viabilidad y validez de la Tele-Neuropsicología

La pandemia por COVID-19 representó un desafío para los servicios de salud en todo el mundo, incluyendo la atención psicológica y neuropsicológica. Las medidas de confinamiento y distanciamiento social obligaron a suspender y restringir gran parte de

las evaluaciones presenciales, lo que generó la necesidad de implementar alternativas a distancia (Portnoy et al., 2020). En este contexto, la Tele-Neuropsicología (TeleNP) emergió como una herramienta fundamental para garantizar la continuidad de la atención, permitiendo evaluar funciones cognitivas y brindar intervención de manera remota a través de plataformas de videoconferencia y sistemas digitales (Bilder et al., 2020).

Antes de la pandemia, el uso de la teleasistencia y la TeleNP había sido explorado principalmente en contextos de investigación y en poblaciones con dificultades de acceso geográfico. Estos estudios preliminares mostraron que la evaluación cognitiva a distancia podía ser comparable en validez y confiabilidad a la realizada de manera presencial (Brearly et al., 2017; Ransom et al., 2020; Walker et al., 2023). Paralelamente, se comenzaron a adaptar estas herramientas a pacientes con enfermedades neuromusculares, incluyendo evaluaciones clínicas como medidas de fuerza, función respiratoria, resultados reportados por los propios pacientes y dispositivos portátiles para cuantificar la actividad física. Sin embargo, pocas de estas herramientas contaban con una validación completa para su uso remoto, lo que restringía su aplicación más allá de estudios piloto o entornos controlados (Montes et al., 2022).

Igualmente, se identificó que esta modalidad contribuía a reducir desigualdades en el acceso a los servicios neuropsicológicos, ofreciendo una alternativa viable para grupos que presentaban barreras geográficas y de movilidad, como ocurre en muchos casos con las enfermedades neuromusculares (Salinas et al., 2020).

Diversos estudios han aportado evidencia sobre la validez y confiabilidad de la TeleNP en diferentes contextos clínicos y en población general. Asimismo, esta modalidad ha demostrado ser factible en poblaciones pediátricas, adultos mayores y personas con enfermedades neurológicas (Harder et al., 2020; Hodge et al., 2019; Peterson et al., 2021). En adultos mayores y personas con demencia, se han comparado

evaluaciones neuropsicológicas presenciales y remotas, observando resultados equivalentes en dominios como la memoria, la atención, el lenguaje y las funciones ejecutivas (Carotenuto et al., 2021; Cullum et al., 2006). Asimismo, se han desarrollado y adaptado protocolos específicos para la evaluación de pacientes con enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple (Raimo et al., 2023; Settle et al., 2015), la enfermedad de Alzheimer (Christodoulou et al., 2016) y la esclerosis lateral amiotrófica, encontrando concordancia significativa entre ambas modalidades (Settle et al., 2015).

Un metaanálisis reciente realizado por Marra et al. (2020) concluyó que la TeleNP genera resultados comparables a las evaluaciones presenciales en la mayoría de los dominios cognitivos evaluados. Sin embargo, los autores recomiendan tener precaución en la aplicación remota de pruebas que requieren manipulación física de materiales o una evaluación precisa de habilidades visuoespaciales, ya que estas áreas pueden presentar ciertas limitaciones. Raimo et al. (2023) también destacan la equivalencia entre modalidades, pero subrayan la importancia de adaptar algunos instrumentos para asegurar su validez en evaluaciones virtuales, lo que implica la necesidad de optimizar y estandarizar los protocolos de evaluación remota.

1.4.3. Tele-Neuropsicología en el contexto de enfermedades neuromusculares y raras

La telepsicología y la TeleNP han adquirido un papel central en la atención de pacientes con enfermedades neuromusculares y poco frecuentes, debido a las características específicas de esta población. La dispersión geográfica, la dificultad de acceso a centros especializados y las limitaciones físicas asociadas a la dependencia funcional impiden que muchos pacientes no puedan recibir evaluación e intervención presencial de manera regular (Amayra et al., 2014; Chen et al., 2024). A ello se suman factores como dolor, disminución de la capacidad funcional, ansiedad elevada, dispersión geográfica y escasez de profesionales especializados dificultan la atención presencial, lo

que hace necesaria la implementación de herramientas digitales de evaluación e intervención (Cribbs et al., 2024; Rao et al., 2024; Xu et al., 2023).

En este contexto, la evidencia científica ha mostrado que la evaluación cognitiva y social a distancia es válida y confiable en pacientes con enfermedades neuromusculares, tanto en adultos como en población infantil (Poleur et al., 2023). En patologías concretas como distrofias musculares de Duchenne y Becker, la TeleNP ha permitido identificar alteraciones específicas en la cognición social (García et al., 2024b).

Más allá de la evaluación, la intervención psicológica y psicoeducativa online también ha demostrado ser factible y eficaz en esta población. En concreto, se han desarrollado programas de teleasistencia dirigidos a mejorar la calidad de vida de pacientes con enfermedades neuromusculares, incluyendo un gran número de pacientes con MG (Martínez et al., 2014). Esta eficacia también se ha observado en población infantil. Por ejemplo, los primeros ensayos psicoeducativos online en niños con estas patologías demostraron beneficios en la calidad de vida (Amayra et al., 2014). Un ejemplo más reciente lo constituye un estudio en el que se evaluaron los efectos de una intervención neuropsicosocial a distancia en pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares. Los resultados indicaron mejoras significativas en la cognición social y en la calidad de vida relacionada con la salud en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control. Específicamente, se observaron mejoras en el reconocimiento de emociones, la teoría de la mente y el funcionamiento social, con efectos de tamaño de medianos a grandes (García et al., 2024a). Estos hallazgos refuerzan la evidencia sobre los efectos positivos de los programas de teleasistencia y TeleNP en esta población.

1.4.4. Tele-Neuropsicología en miastenia gravis

Actualmente, no existen investigaciones específicas sobre la aplicación de la TeleNP en personas con MG. Sin embargo, esta herramienta ha sido validada en otras enfermedades neurológicas con sintomatología y limitaciones funcionales similares como esclerosis múltiple (Raimo et al., 2023; Settle et al., 2015), esclerosis lateral amiotrófica (Christodoulou et al., 2016) y las distrofias musculares de Duchenne y Becker (García et al., 2024b). Estas patologías, al igual que la MG, suelen implicar dificultades de movilidad y fatiga que complican la asistencia presencial a evaluaciones neuropsicológicas tradicionales, lo que aumenta las barreras para acceder a un diagnóstico y seguimiento continuo (Grogan & Simmons, 2020).

En este contexto, la TeleNP se presenta como una alternativa adecuada, ya que permite la realización de evaluaciones cognitivas y psicológicas a distancia, adaptándose a las condiciones clínicas particulares de cada paciente y superando las limitaciones de movilidad. Además, esta modalidad no solo facilita el acceso a servicios especializados para pacientes que, debido a la sintomatología debilitante de la MG, pueden tener dificultades para desplazarse, sino que también beneficia a aquellas personas que viven en zonas geográficamente dispersas y tienen un acceso limitado a estos servicios debido a su localización (Koterba et al., 2020; Peterson et al., 2021). Esta situación se agrava en enfermedades poco frecuentes como la MG, donde la dispersión geográfica es aún mayor.

1.4.4. Justificación de la investigación en Tele-Neuropsicología en miastenia gravis

Como se ha ido recogiendo en este apartado, la investigación sobre la aplicación de la TeleNP en pacientes con MG responde a una necesidad clínica y científica actual. Dado el impacto funcional y emocional de la enfermedad, es fundamental contar con herramientas accesibles que permitan evaluar el estado cognitivo y emocional de estos pacientes. A través de esta modalidad, se reducen los desplazamientos físicos, lo cual es

especialmente beneficioso para pacientes con síntomas severos donde el traslado puede resultar complicado (Guidon et al., 2021).

Por otra parte, como se ha recogido en el apartado anterior, el conocimiento científico sobre la MG, y más concretamente sobre su perfil cognitivo, sigue siendo escaso y, en algunos casos, contradictorio. Esto se debe en parte a las dificultades para reclutar muestras con un número de personas representativas (Ayres et al., 2020; Iacono et al., 2023).

En este marco, la TeleNP representa no solo una alternativa asistencial, sino también una oportunidad metodológica para la investigación. Al reducir la necesidad de desplazamientos y facilitar la participación a distancia, esta herramienta podría incrementar la viabilidad de estudios multicéntricos y mejorar la representatividad de las muestras en MG. De este modo, abriría la posibilidad de contar con evidencia más consistente, sentando las bases para intervenciones más ajustadas a las necesidades de los pacientes. Este sería uno de los objetivos de estudio de la presente tesis como aparece descrito en el siguiente apartado.

1.5. Justificación del estudio

La información recogida en la introducción de este trabajo ha querido abordar de forma profunda y rigurosa la descripción detallada de la MG, una enfermedad neuromuscular, autoinmune, poco frecuente y crónica.

Tradicionalmente, la atención clínica y científica de esta enfermedad se ha centrado en los síntomas físicos, como la debilidad muscular fluctuante o la fatiga, y en su tratamiento farmacológico e inmunológico. No obstante, en los últimos años han surgido evidencias que sugieren que la MG también puede tener un impacto relevante en el ámbito cognitivo y emocional, un aspecto aún poco explorado en la literatura actual.

Aunque algunos pacientes refieren dificultades de concentración, lentitud mental o problemas de memoria, estos síntomas han sido en algunos casos atribuidos al impacto indirecto de la fatiga o del tratamiento, y rara vez se han evaluado de forma estructurada. Además, la literatura actual presenta varias limitaciones, como tamaños muestrales reducidos, escaso consenso respecto a los instrumentos de medida psicométricos a emplear, poca investigación centrada en funciones cognitivas específicas (como la cognición social), y falta de estudios que integren variables emocionales y neuropsiquiátricas que pueden influir en el rendimiento cognitivo. Todo ello limita no solo la comprensión global de la enfermedad, sino también la posibilidad de desarrollar intervenciones más personalizadas y eficaces.

En este contexto, el objetivo principal de esta tesis ha sido analizar el perfil neuropsicológico de personas adultas con MG mediante un protocolo de evaluación amplio, que permita explorar distintos dominios cognitivos (como atención, memoria, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y reconocimiento de expresiones faciales emocionales), así como factores influyentes en el rendimiento cognitivo, tales como la calidad del sueño, los síntomas emocionales, la fatiga y el tratamiento farmacológico.

Asimismo, y con el fin de abordar algunas de las limitaciones metodológicas mencionadas, especialmente las relacionadas con el acceso a muestras más amplias y representativas, se ha querido comprobar la aplicabilidad de la TeleNP como herramienta de evaluación. Por tanto, se ha considerado pertinente llevar a cabo un estudio transversal y comparativo, incluyendo un grupo control de personas sanas, con el objetivo de identificar posibles diferencias significativas que ayuden a perfilar con mayor precisión los efectos neuropsicológicos de la MG.

A continuación, se presentan los tres trabajos que conforman esta tesis doctoral, a través de los cuales se da respuesta a los objetivos e hipótesis planteadas. También se exponen las características metodológicas específicas de cada uno de ellos.

II. Objetivos e hipótesis

2. Objetivos e hipótesis

Este trabajo de tesis doctoral se compone de tres publicaciones cuyo objetivo principal es examinar el impacto de la miastenia gravis (MG) en el rendimiento cognitivo, explorando las posibles alteraciones en dominios neuropsicológicos específicos y su relación con variables clínicas que podrían influir en su rendimiento. Con este propósito, los estudios se estructuran de la siguiente manera:

- 1) Análisis de reconocimiento de expresiones faciales emocionales en personas con MG
- 2) Evaluación del funcionamiento cognitivo general y su asociación con variables clínicas en personas con MG
- 3) Estudio de la viabilidad y eficacia de la evaluación neuropsicológica remota o TeleNP en esta población.

2.1. Estudio I

“Facial and Emotion Recognition Deficits in Myasthenia Gravis”

Introducción

La MG es una enfermedad neuromuscular autoinmune caracterizada por debilidad muscular y fatiga. Si bien estos síntomas han sido ampliamente documentados, diversos trabajos también sugieren la presencia de alteraciones cognitivas, especialmente en dominios como la atención y la memoria. A pesar de ello, el estudio de la cognición social, y específicamente del reconocimiento emociones facial, en pacientes con MG ha recibido escasa atención en la literatura científica. Una cuestión relevante y aún sin resolver es saber si las dificultades en el reconocimiento de emociones básicas a través de expresiones faciales se deben a factores afectivos, como la ansiedad o la depresión, o si están más vinculadas a otras funciones cognitivas específicas, como el reconocimiento facial.

Objetivos

- a) Evaluar la presencia de posibles alteraciones en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales y en el reconocimiento facial en personas con MG en comparación con un grupo homogéneo de controles sanos, controlando el efecto de la sintomatología ansioso-depresiva.
- b) Determinar en qué medida los procesos cognitivos implicados en el reconocimiento facial influyen en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en pacientes con MG.
- c) Comparar el rendimiento en tareas de reconocimiento facial y emocional (expresión facial) entre los distintos subtipos de MG (ocular, bulbar y axial).

Hipótesis

- a) Los pacientes con MG mostrarán un rendimiento significativamente menor en tareas de reconocimiento facial y reconocimiento de expresiones faciales emocionales en comparación con un grupo control, incluso al controlar los niveles de ansiedad y depresión.
- b) El desempeño en tareas de reconocimiento de expresiones faciales emocionales en pacientes con MG estará positivamente correlacionado con su rendimiento en tareas de reconocimiento facial.
- c) Se observarán diferencias significativas entre los subtipos clínicos de MG, siendo los pacientes con afectación bulbar quienes presenten mayores dificultades, tanto en el reconocimiento facial como emocional.

2.2. Estudio II

“Disrupted Attention as a Mediator of Fatigue-Related Memory Impairment in Myasthenia Gravis: A Cross-Sectional Study.”

La MG es una enfermedad neuromuscular autoinmune caracterizada por fatiga y debilidad muscular progresiva. Aunque sus manifestaciones principales son físicas, investigaciones recientes sugieren la existencia de alteraciones cognitivas específicas en pacientes con MG. Estas dificultades cognitivas podrían estar mediadas por factores neuropsiquiátricos como la fatiga, síntomas emocionales y la calidad del sueño, los cuales podrían afectar particularmente la memoria y la atención. Además, la atención sostenida se ha planteado como un posible mecanismo mediador en la relación entre fatiga y memoria.

Objetivos

- a) Evaluar la cognición (memoria verbal y funciones ejecutivas) de personas con MG.
- b) Analizar el impacto de factores neuropsiquiátricos (fatiga, ansiedad, depresión y calidad del sueño) sobre las funciones cognitivas de memoria verbal y atención en pacientes con MG, comparados con controles sanos, para analizar que factor influye más en el rendimiento cognitivo.
- c) Evaluar el papel de la atención como variable mediadora en la relación entre fatiga y rendimiento en memoria verbal.
- d) Explorar la influencia de variables clínicas específicas (tratamiento farmacológico, duración de la enfermedad, tipo de anticuerpos (AChR y MuSK) y mayor gravedad según la clasificación MGFA) sobre el desempeño cognitivo en MG.

Hipótesis

- a) Los pacientes con MG presentaran puntuaciones significativamente inferiores en memoria verbal y funciones ejecutivas en comparación con controles sanos.
- b) La fatiga influirá negativamente en el funcionamiento cognitivo, siendo la variable que mejor explique las dificultades de memoria y atención. Los síntomas emocionales y la calidad del sueño también contribuirán a las dificultades cognitivas observadas, pero en menor medida que la fatiga y la atención.
- c) La atención mediará el efecto de la fatiga sobre el rendimiento en memoria verbal.
- d) Las variables clínicas influirán en el rendimiento cognitivo. Las personas con glucocorticoides, mayor duración de la enfermedad, mayor gravedad de enfermedad y anticuerpos MuSK tendrán un peor desempeño en la memoria verbal y funciones ejecutivas.

2.3. Estudio III

“Equivalence of Tele-Neuropsychology and Face-to-face in myasthenia gravis: A comparative study of cognitive assessment”

Introducción

La MG es una enfermedad neuromuscular autoinmune caracterizada por debilidad muscular y fatiga, con impacto también en funciones cognitivas como la memoria y el funcionamiento ejecutivo. La evaluación neuropsicológica tradicionalmente se ha realizado de forma presencial, la Tele-Neuropsicología (TeleNP) surge como una alternativa viable para enfermedades cuyos pacientes presentan dificultades de movilidad o de acceso a estos recursos. Sin embargo, la eficacia de esta herramienta en MG aún no ha sido estudiada.

Objetivos

- a) Evaluar la factibilidad y equivalencia de la TeleNP en comparación con la evaluación presencial en pacientes con MG y en controles sanos, enfocándose las evaluaciones cognitivas en la memoria y funciones ejecutivas.
- b) Comparar el rendimiento cognitivo global entre pacientes con MG y controles, independientemente de la modalidad de evaluación, considerando variables clínicas como fatiga, calidad del sueño, ansiedad, depresión y uso de corticosteroides.

Hipótesis

- a) No se esperan diferencias significativas en el rendimiento cognitivo entre las modalidades TeleNP y evaluación presencial en tareas de memoria verbal y fluidez verbal, ni en pacientes con MG ni en controles.
- b) Los pacientes con MG presentarán un desempeño inferior en memoria verbal y funciones ejecutivas comparado con controles, independientemente de la modalidad de evaluación y tras controlar variables clínicas que influyen en la cognición.

III. Métodos

3. Métodos

Esta tesis se compone de tres estudios independientes pero complementarios, orientados a explorar las características cognitivas de las personas con miastenia gravis (MG). Para favorecer la comprensión de este apartado, cada estudio se describe de manera diferenciada siguiendo el mismo esquema: muestra, materiales e instrumentos, procedimiento, análisis estadísticos t declaración ética. Este formato permite una comprensión más precisa de las particularidades de cada muestra, dado que no ha sido idéntica en todos los estudios, y garantiza la comparabilidad de los resultados. Asimismo, se han incorporado tablas específicas para cada estudio, en las que se resumen las características sociodemográficas y clínicas de los participantes.

3.1. Estudio I

3.1.1. Muestra

La muestra del *Estudio I* se ha compuesto por 92 participantes, con edades comprendidas entre los 18 y los 75 años, distribuidos en dos grupos. El grupo clínico lo han formado 52 personas diagnosticadas con MG del Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Cruces, Bilbao. El grupo control ha sido conformado por 40 personas sanas voluntarias, emparejadas individualmente los participantes del grupo clínico en función del sexo, la edad y el nivel educativo, garantizando así la homogeneidad entre ambos grupos. El reclutamiento de los participantes control se ha realizado a través de redes sociales y otros canales informales de difusión.

El grupo clínico se dividió en cinco subgrupos según la clasificación de la MGFA (Jaretzki et al., 2000), establecida por un neurólogo del Hospital Universitario de Cruces. Dentro del grupo clínico, 15 participantes fueron clasificados en la categoría MG Ocular (Clase I), caracterizada por debilidad limitada exclusivamente a los músculos oculares, sin afectación de otras regiones musculares. 20 pacientes presentaban síntomas

compatibles con MG Generalizada Leve (Clase II); de ellos, 13 mostraban afectación leve en los músculos de las extremidades y/o axiales (subtipo IIA), mientras que los siete restantes presentaban debilidad predominantemente en la musculatura bulbar (subtipo IIB), afectando funciones como el habla, la masticación o la deglución. Por último, siete participantes fueron clasificados con MG Generalizada Moderada (Clase III); dos de ellos con afectación moderada en extremidades y/o región axial (subtipo IIIA), y cinco con afectación moderada de predominio bulbar (subtipo IIIB). Esta distribución ha permitido una caracterización más precisa de los perfiles clínicos de los pacientes incluidos en el estudio, así como un análisis más detallado en función de la gravedad y la localización de los síntomas. En la Tabla 3.1 se aprecia una descripción más detallada de las características de la muestra.

Tabla 3.1

Características sociodemográficas y clínicas de la muestra total

Variables	Grupo clínico	Grupo control	<i>p</i>
	(<i>n</i> = 52) M (DE) / <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 40) M (DE) / <i>n</i> (%)	
Sexo			
Mujer	35 (67,3%)	20 (50%)	0,093
Hombre	17 (32,7%)	20 (50%)	
Edad (años)	53,90 (13,10)	50,78 (1,83)	0,185
Educación (años)	13,62 (4,00)	12,08 (2,97)	0,063
Años con la enfermedad	10,40 (11,54)	-	-
Corticoides			
Sí	32 (61,5%)	-	-
No	20 (38,5%)	-	-
MGFA			
MG Ocular (I)	15 (28,8%)	-	-
MG Generalizada Leve (II)			
a. Extremidades y/o axial	13 (25,0%)	-	-
b. Bulbar	17 (32,7%)	-	-
MG Generalizada Moderada (III)			
a. Extremidades y/o axial	2 (3,8%)	-	-
b. Bulbar	5 (9,6%)	-	-

Nota. *n* = número de participantes; *M* = media; *DE* = desviación estándar; MG= miastenia gravis,

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$

Los criterios de inclusión para el grupo clínico han sido: a) presentar un diagnóstico de MG establecido por un/a neurólogo/a basándose en los criterios de la CIE-10; b) ser mayor de 18 años; c) ser alfabetizado/a.; d) firmar el consentimiento informado. Salvo el criterio específico de inclusión a) del grupo clínico, todos los demás criterios se han aplicado igualmente en el grupo control.

Los criterios de exclusión para ambos grupos han sido: a) presentar un diagnóstico psiquiátrico o neurológico distinto de la MG; b) trastornos sensoriales o motores que pudieran impedir la realización de pruebas psicológicas.

3.1.2. Materiales e instrumentos

Antes de la evaluación neuropsicológica, se recopilaron los datos sociodemográficos, neuropsiquiátricos y clínicos mediante un formulario *ad hoc* (Anexo V). Todos los instrumentos utilizados han sido aplicados en su versión adaptada al español y ajustados a la población adulta y a las características específicas de los participantes. Además, las pruebas empleadas cuentan con propiedades psicométricas adecuadas para garantizar la validez de los resultados.

Ambos grupos han seguido el mismo protocolo de evaluación neuropsicológica, en la que se administraron pruebas para evaluar el reconocimiento facial y el reconocimiento de expresiones faciales emocionales. Las pruebas empleadas han sido las siguientes:

Reconocimiento facial

Test de Reconocimiento Facial de Benton (BFRT por sus siglas en inglés *Benton Facial Recognition Test*) (Benton et al., 1983). Es una herramienta diseñada para evaluar las habilidades perceptuales visuales a través de una tarea de reconocimiento facial. En esta prueba, a la persona se le presenta una serie de imágenes de rostros bajo diferentes condiciones, como variaciones en la iluminación, vistas laterales o vistas parciales del

rostro. El objetivo es identificar el rostro objetivo entre las diferentes opciones mostradas. Esta prueba es particularmente útil para evaluar la capacidad de reconocimiento visual de caras, lo que puede ser relevante en el contexto de diversos trastornos neurológicos o cognitivos. Ha demostrado tener buenas propiedades psicométricas, con un coeficiente alfa de 0,72 y se ha encontrado buena estabilidad a largo plazo $r = 0,71$ (Benton et al., 1983).

Reconocimiento de expresiones faciales emocionales

Test Facially Expressed Emotion Labelling (FEEL) (Kessler et al., 2002; versión en español: Lázaro et al., 2019). Es una herramienta informatizada diseñada para evaluar la habilidad de una persona para identificar emociones básicas a partir de expresiones faciales. Consiste en la presentación de 42 imágenes de rostros anónimos que manifiestan una de seis emociones fundamentales (miedo, alegría, sorpresa, asco, tristeza e ira), mostradas en una pantalla durante 300 milisegundos. El objetivo es identificar correctamente la emoción expresada, lo que permite evaluar tanto la precisión en el reconocimiento de los estímulos como el tiempo de respuesta. FEEL ha mostrado buena consistencia interna en la muestra española ($\alpha = 0,82$) (Lázaro et al., 2019).

Pruebas neuropsiquiátricas

Respecto a la evaluación de las variables clínicas, se tuvo en cuenta la sintomatología ansioso-depresiva que se midió a través de la *Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión* (HADS) (Zigmond et al., 1983; versión española: Herrero et al., 2003). Esta escala consta de 14 ítems divididos en dos subescalas: 7 de ansiedad y 7 de depresión. Esta herramienta considera las dimensiones cognitivas y afectivas, excluyendo los aspectos somáticos. Esta prueba mostró una consistencia interna adecuada ($\alpha = 0,90$) (Herrero et al., 2003).

3.1.3. Procedimiento

La recopilación de datos se ha llevado a cabo a través de una evaluación neuropsicológica individual en las instalaciones del Hospital Universitario de Cruces por parte de una psicóloga formada en la aplicación de pruebas neuropsicológicas estandarizadas.

Tras la firma del consentimiento informado y la realización de una entrevista inicial para la recopilación de datos sociodemográficos y clínicos, se ha realizado la evaluación neuropsicológica con la administración de la prueba FEEL, seguida de la BFRT. Cada sesión ha tenido una duración aproximada de una hora por participante, y todas las evaluaciones se han llevado a cabo en condiciones ambientales similares, con el fin de garantizar la homogeneidad en el contexto de aplicación.

3.1.4. Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se han llevado a cabo empleando el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 28.0.

La distribución de la muestra ha sido analizada mediante el test de Kolmogorov Smirnov. Para realizar los análisis inferenciales explicativos, las puntuaciones directas se convirtieron en puntuaciones Z. Las diferencias entre el grupo clínico y control en cuanto a datos sociodemográficos, cognitivos y clínicos se han analizado a través del estadístico *Chi* cuadrado y la prueba *U* de Mann-Whitney para las variables categóricas y cuantitativas, respectivamente. Para analizar las correlaciones entre las variables, se ha calculado el coeficiente de correlación *Rho* de Spearman. También se ha incluido la prueba de regresión lineal simple para averiguar hasta qué punto el reconocimiento facial puede predecir las variables de reconocimiento emocional. El análisis multivariante de covarianza (MANCOVA) se ha empleado para analizar la influencia de covariables. Por

último, se ha empleado la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba *post hoc* de Bonferroni para las diferencias intergrupales. El nivel de significación se ha establecido en $p < 0,05$.

3.1.5. Declaración ética

Este estudio ha cumplido con los criterios del Código Ético del Psicólogo, y ha garantizado el cumplimiento de las normas internacionales propuestas en la Declaración de Helsinki. El proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad de Deusto (ETK-54/21-22) (Anexo IV).

3.2. Estudio II

3.2.1. Muestra

El *Estudio II* ha incluido un total de 88 participantes, de los cuales 48 han formado parte del grupo clínico con diagnóstico de MG y 40 corresponden al grupo control compuesto por voluntarios sanos. Los participantes del grupo clínico han sido reclutados a través de la Asociación Española de Miastenia (AMES), mientras que los participantes del grupo control han sido reclutados en la Universidad de Deusto (Bilbao) y mediante contactos proporcionados por familiares de los pacientes con MG. Ambos grupos han sido emparejados en función del sexo, la edad y el nivel educativo, con el objetivo de garantizar la comparabilidad entre las muestras. Se presentan más detalles sobre las características sociodemográficas y clínicas de los participantes en la Tabla 3.2.

Los criterios de inclusión para el grupo clínico han sido: a) presentar un diagnóstico de MG establecido por un/a neurólogo/a basándose en los criterios de la CIE-10; b) edad comprendida entre 18 y 75 años; c) ser alfabetizado/a; d) tener el español como uno de los idiomas principales; e) consentimiento informado firmado antes de la participación. Los criterios de inclusión para el grupo de control fueron los mismos, excepto por la ausencia de diagnóstico de MG (criterio a). Los criterios de exclusión para

ambos grupos incluyeron la presencia de cualquier trastorno neurológico distinto de la MG.

Tabla 3.2

Características sociodemográficas y clínicas de la muestra total

	Grupo clínico	Grupo control	<i>U</i> χ^2	<i>p</i>
	n = 48 M (DE) / n (%)	n = 40 M (DE) / n (%)		
Sexo			0,191	0,662
Mujer	34 (70,8%)	30 (75,0%)	-	-
Hombre	14 (29,2%)	10 (25,0%)	-	-
Edad (años)	54,25 (9,83)	51,10 (11,75)	858,500	0,395
Educación (años)	13,90 (4,06)	14,42 (3,81)	1109,500	0,200
Años con la enfermedad	12,64 (12,25)	-	-	-
Edad de aparición de los síntomas	39,13 (15,15)	-	-	-
Crisis miasténicas sufridas	1,56 (2,60)	-	-	-
Hospitalizaciones por MG	2,54 (4,00)	-	-	-
Glucocorticoides	19 (41,3%)	-	-	-
Piridostigmina	32 (48,9%)	-	-	-
Inmunosupresores	21 (23,9%)	-	-	-
Inmunoglobulina	7 (8%)	-	-	-
Timectomía	19 (39,6%)	-	-	-
MGFA				
MG Ocular (I)	4 (8,3%)	-	-	-
MG Generalizada Leve (II)				
a. Extremidades y/o axial	8 (16,7%)	-	-	-
b. Bulbar	7 (14,6%)	-	-	-
MG Generalizada Moderada (III)	2 (4,2%)	-	-	-
a. Extremidades y/o axial	6 (12,5%)	-	-	-
b. Bulbar				
MG Generalizada Moderada (III)	7 (14,6%)	-	-	-
a. Extremidades y/o axial				
Desconocido	14 (29,2%)	-	-	-
Anticuerpos				
AChR	22 (45,8%)	-	-	-
MuSK	5 (10,4%)	-	-	-
Doble seronegativo	6 (12,5%)	-	-	-
Desconocido	15 (31,3%)	-	-	-

Nota. n = número de participantes; M = media; DE= desviación estándar; U = prueba de U de Mann-Whitney; χ^2 = Test de Chi-cuadrado; AChR= Receptores de acetilcolina; MuSK = Tirosina quinasa específica del músculo; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$

3.2.2. *Materiales e instrumentos*

Previo al inicio de la evaluación neuropsicológica, se recopila información sociodemográfica, clínica y neuropsiquiátrica mediante un formulario elaborado específicamente para este estudio (ver Anexo V). Esta recogida de datos se realiza de forma online, a través de la plataforma *Google Forms*.

Todos los instrumentos empleados han sido adaptados al español y están validados para población adulta, considerando además las particularidades del perfil de los participantes. Además, las pruebas seleccionadas cuentan con propiedades psicométricas sólidas que aseguran la fiabilidad y validez de los resultados obtenidos.

En ambos grupos se ha realizado la evaluación siguiendo el mismo protocolo, diseñado para analizar tanto la memoria verbal como las funciones ejecutivas. Para ello, se han empleado las siguientes pruebas:

Memoria verbal

WHO-UCLA Auditory Verbal Learning Test (WHO-UCLA AVLT) (Maj et al., 1993; versión española: Pontón et al., 1996). Es una prueba diseñada para evaluar la memoria verbal inmediata, a corto y a largo plazo. La prueba consta de una lista de 15 palabras (A), distribuidas en cinco categorías semánticas: partes del cuerpo, animales, herramientas, artículos del hogar y medios de transporte. El procedimiento incluye cinco ensayos de aprendizaje de la lista A, una lista de interferencia formada por otras 15 palabras (lista B), y posteriormente la evaluación del recuerdo inmediato de la primera lista. Tras un intervalo de 20 minutos se completa la fase de recuerdo diferido, así como una prueba de reconocimiento. La prueba ha demostrado una alta confiabilidad, con un coeficiente de consistencia interna estimado en $\alpha = 0,87$ (Ponton et al., 1996).

Funciones ejecutivas

Subprueba Dígitos Inversos de la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos-IV (WAIS-IV de sus siglas en inglés: *Wechsler Adult Intelligence Scale-IV*) (Wechsler et al., 2008; versión en español: Wechsler, 2012) es una tarea diseñada para evaluar la memoria de trabajo. En ella los participantes deben recordar y repetir secuencias de dígitos en orden inverso. Las puntuaciones compuestas muestran excelentes propiedades psicométricas, con coeficientes de alfa de Cronbach oscilan entre 0,72 y 0,93 para las subpruebas individuales. En el caso de las correlaciones test-retest varían entre $r = 0,66$ y 0,88 para las subpruebas (Wechsler, 2008).

Test de Colores y Palabras de Stroop (Stroop, 1935; adaptación de Golden, 1978; edición revisada de Golden, 2010) está diseñado para evaluar los aspectos clave del procesamiento de la información. Examina específicamente la velocidad de lectura, la capacidad atencional y la resistencia a la interferencia. Está formada por tres láminas que contienen 100 elementos divididos en cinco columnas. La primera lámina consiste en leer los elementos, la segunda en decir el color del elemento y la tercera lámina el color de la tinta en el que está escrito el elemento. Para cada lámina el tiempo límite de lectura es de 45 segundos. La prueba ha demostrado una alta fiabilidad, con coeficientes reportados de 0,85, 0,81 y 0,69 para las respectivas subpruebas (Golden, 1975).

Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1958) es una prueba que consta de dos segmentos diseñados para evaluar la atención, flexibilidad cognitiva y la velocidad de procesamiento: TMT-A y TMT-B. En la fase inicial (TMT-A) la persona debe unir números consecutivos (1-25). En la parte B, debe alternar entre números y letras en orden ascendente (1-A-2-B...).

Fluidez verbal

Test de fluidez verbal fonológica “PMR” (Artiola i Fortuny et al., 1999) es una prueba utilizada para realizar una evaluación rápida y general de las habilidades lingüísticas, en las que también se ven implicadas las funciones ejecutivas. En esta tarea se pide a los participantes que generen tantas palabras como sea posible, que comiencen con las letras P, M y R, en un minuto para cada letra. Esta tarea ha demostrado una fiabilidad adecuada, con un coeficiente de consistencia interna de $\alpha = 0,83$ (Artiola i Fortuny et al., 1999).

Test de fluidez verbal semántica “Animales” (Benton y Hamsher, 1978; versión española: Peña-Casanova et al., 2009) consiste en nombrar, durante un minuto, todos los animales que la persona sea capaz de evocar; con ello se evalúa tanto el acceso léxico como la recuperación de información semántica y los procesos de categorización. Esta tarea ha mostrado una fiabilidad adecuada en población hispanohablante, con un coeficiente de consistencia interna de $\alpha = 0,83$ (Artiola i Fortuny et al., 1999).

Atención

D2 Test of Attention (Brickenkamp y Zillmer, 1998) es una prueba de lápiz y papel diseñada para evaluar la atención selectiva y sostenida, así como la concentración. Los participantes deben identificar rápidamente los elementos objetivo dentro de filas de estímulos visuales análogos, ignorando los distractores. La fiabilidad de la prueba se ha determinado calculando el alfa de Cronbach, que supera el 0,90 y los coeficientes test-retest, que oscilan entre 0,80 y 0,90.

Evaluación neuropsiquiátrica

Respecto a la evaluación de las variables clínicas, la valoración de la sintomatología ansioso-depresiva se ha llevado a cabo a través de la escala HADS (Zigmond y Snaith, 1983; versión española: Herrero et al., 2003), la cual ha sido descrita

en el apartado relativo al *Estudio I* (página 94). La calidad de sueño ha sido evaluada a través del Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (PSQI de sus siglas en inglés *Pittsburgh Sleep Quality Index*) (Buysse et al., 1989; versión española: Macías y Royuela, 1996). Esta herramienta permite obtener siete puntuaciones que informan sobre diversos aspectos de la calidad del sueño: calidad subjetiva, latencia, duración, eficiencia habitual, alteraciones, uso de hipnóticos y disfunción diurna. La versión validada en español mostró una buena consistencia interna en la población general (coeficiente α de Cronbach de 0,81).

El nivel de dependencia en actividades de la vida diaria se controló a través de la escala *Índice de Barthel* (BI de sus siglas en inglés *The Barthel Index*) (Mahoney y Barthel, 1965; versión española: Baztán et al., 1993). Consta de diez ítems que evalúan la independencia en áreas como la alimentación, el uso del baño y la movilidad. Los valores alfa de Cronbach se han mostrado superiores a 0,80. La escala *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MG-ADL) (Wolfe et al., 1999) es una herramienta que se utiliza para evaluar el impacto de la MG en el funcionamiento diario de la persona afectada. Mide la gravedad de síntomas como la debilidad muscular y evalúa su efecto en actividades cotidianas como el habla o el desplazamiento. Por último, la fatiga ha sido medida a través de las siguientes herramientas:

- a) *Escala de Severidad de Fatiga* (FSS de sus siglas en inglés *Fatigue Severity Scale*) (Krupp et al., 1992; versión española, Bulbena et al. 2000) es una escala utilizada para cuantificar la fatiga física. En cuanto a la fiabilidad, el alfa de Cronbach de 0,87.
- b) *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS) (Fisk et al., 1994; adaptación española: Kos et al., 2005) es una herramienta que evalúa los efectos de la fatiga en el

funcionamiento físico, cognitivo y psicosocial. Presenta una buena consistencia interna ($\alpha = 0,81$).

- c) *Escala analógica visual* (Anexo VI) en la que los/las participantes indicaban su nivel de fatiga mental y física antes, durante y después de la evaluación.

3.2.3. Procedimiento

Los participantes han sido reclutados entre los años 2023 y 2024. El grupo clínico se ha formado mediante la colaboración de AMES mientras que los participantes del grupo control fueron seleccionados a través de la Universidad de Deusto y a través de familiares de los pacientes del grupo clínico. Todos los participantes han sido informados previamente sobre los objetivos del estudio y firmaron un consentimiento informado antes de iniciar su participación. La participación ha sido completamente voluntaria y no se ha ofrecido compensación económica por formar parte del estudio.

Cada participante ha sido evaluado individualmente por un neuropsicólogo cualificado en condiciones estandarizadas, en sesiones de aproximadamente una hora de duración. La batería de pruebas se ha administrada en el mismo orden, siendo el siguiente: evaluación de la memoria verbal, la fluidez verbal, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, la atención selectiva y la concentración.

3.2.4. Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo empleando el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 28.0. La distribución de la muestra se ha evaluado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para examinar las diferencias entre el grupo clínico y el control en las variables sociodemográficas, cognitivos y clínicos, se ha utilizado el estadístico *Chi-cuadrado* y la prueba *U* de Mann-Whitney para las variables categóricas y cuantitativas, respectivamente.

Para evaluar el efecto de las covariables (calidad de sueño, fatiga, dependencia y sintomatología ansioso-depresiva) se ha empleado un análisis multivariante de covarianza (MANCOVA) tras convertir las puntuaciones en z , sobre el rendimiento cognitivo. Se ha aplicado un análisis de regresión jerárquica para determinar los predictores más relevantes del funcionamiento cognitivo en esta población. Este enfoque metodológico, caracterizado por su progresión secuencial, ha garantizado que los análisis posteriores se basaran en hallazgos con significación estadística y relevancia práctica.

Para analizar la influencia de variables clínicas propias de la enfermedad, los análisis en el grupo clínico se han realizado a través de la prueba U de Mann-Whitney, la prueba H de Kruskal-Wallis y la ρ (rho) de Spearman.

3.2.5. Declaración ética

Este estudio se ha llevado a cabo respetando los principios establecidos en el Código Ético del Psicólogo y siguiendo las directrices internacionales recogidas en la Declaración de Helsinki sobre investigación en seres humanos. Asimismo, el proyecto cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Universidad de Deusto (ETK-54/21-22) (Anexo IV).

3.3. Estudio III

3.3.1. Muestra

La muestra del *Estudio III* ha estado compuesta por un total de 148 participantes de habla hispana, divididos en dos grupos principales: 79 pacientes con MG y 69 controles sanos. Los participantes del grupo con MG (grupo clínico) han sido reclutados de distintas asociaciones de España y de algunos países de América Latina. En concreto, la muestra la han compuesto personas de la Asociación de Miastenia de España (AMES), del Departamento de Neurología del Hospital Universitario de Cruces (Bilbao, España), de la Asociación Miastenia Gravis Rosario (AMiGRo) y Asociación Santafesina de

Miastenia (ASaMi), siendo estas dos últimas asociaciones de Argentina. El reclutamiento de los participantes control se ha realizado a través de redes sociales y otros canales informales de difusión, incluyendo personas de algunos países de América Latina y España, con el objetivo de seleccionar participantes con características sociodemográficas similares a las del grupo clínico.

Cada grupo se ha subdividido según la modalidad de evaluación en cuatro subgrupos: pacientes con MG evaluados mediante TeleNP (39 participantes), pacientes con MG evaluados de cara a cara (C-C) (40 participantes), controles sanos evaluados TeleNP (30 participantes) y controles sanos evaluados C-C (39 participantes). Se describen más en detalle las características de los grupos en la Tabla 3.3.

Los criterios de inclusión para el grupo clínico en este estudio han sido: a) presentar un diagnóstico de MG establecido por un/a neurólogo/a basándose en los criterios de la CIE-10; b) edad comprendida entre 18 y 75 años; c) ser alfabetizado/a; d) tener el español como uno de los idiomas principales; e) consentimiento informado firmado antes de la participación.; f) la disposición de un ordenador con conexión a Internet. Los criterios de inclusión para el grupo de control fueron los mismos, excepto por la ausencia de diagnóstico de MG (criterio a). Los criterios de exclusión para ambos grupos incluyeron la presencia de cualquier trastorno neurológico distinto de la MG.

Tabla 3.3*Características sociodemográficas y clínicas de la muestra total*

	Grupo clínico		Grupo control		<i>U</i> χ^2 <i>H</i>	<i>p</i>
	TeleNP (<i>n</i> = 39) M (DE) / <i>n</i> (%)	C-C (<i>n</i> = 40) M (DE) / <i>n</i> (%)	TeleNP (<i>n</i> = 30) M (DE) / <i>n</i> (%)	C-C (<i>n</i> = 39) M (DE) / <i>n</i> (%)		
Sexo					3,588	0,309
Mujer	32 (82,1%)	27 (67,5%)	25 (83,3%)	28 (71,8%)		
Hombre	7 (17,9%)	13 (32,5%)	5 (16,7%)	11 (28,2%)		
Edad (años)	51,05 (12,23)	52,63 (8,54)	47,53 (9,42)	51,00 (11,20)	5,190	0,158
Educación (años)	13,67 (3,10)	13,65 (3,75)	14,43 (2,71)	15,10 (3,32)	5,406	0,144
País de residencia						
España	14 (35,9%)	40 (100%)	16 (53,3%)	39 (100%)		
Argentina	10 (25,6%)	-	6 (20%)	-		
Uruguay	7 (17,9%)	-	3 (10%)	-		
México	7 (17,9%)	-	2 (6,7%)	-		
Otros	1 (2,6%)	-	3 (10%)	-		
Años con la enfermedad	11,39 (10,09)	12,07 (12,38)	-	-	742,000	0,709
Edad de aparición de los síntomas	37,26 (15,61)	38,89 (14,30)	-	-	688,000	0,589

Crisis miasténicas sufridas	2,83 (2,76)	1,57 (2,82)	-	-	368,000	0,002*
Hospitalizaciones por MG	2,74 (3,11)	2,49 (4,29)	-	-	593,500	0,534
Corticosteroides					0,466	0,495
Sí	16 (41%)	19 (47,5%)	-	-		
Timectomía					0,834	0,361
Sí	14 (35,9%)	19 (47,5%)	-	-		
MGFA					8,819	0,116
MG (I)	2 (5,1%)	3 (7,5%)	-	-		
MG (II)						
a. Extremidades y/o axial	7 (17,9%)	9 (22,5%)	-	-	-	-
b. Bulbar	12 (30,8%)	10 (25%)	-	-	-	-
MG (III)						
a. Extremidades y/o axial	5 (12,8%)	5 (12,5%)	-	-	-	-
b. Bulbar	7 (17,9%)	1 (2,5%)	-	-	-	-
MG (IV)						
a. Extremidades y/o axial	5 (12,8%)	-	-	-	-	-
Desconocido	1 (2,6%)	12 (30%)	-	-	-	-

Nota. *n*=número de participantes; *M*=media; *DE*= desviación estándar; MG=miastenia gravis; TeleNP=Tele-Neuropsicología; C-C=Cara a Cara; *U* = Prueba de *U* de Mann-Whitney; χ^2 = Prueba de *Chi*-cuadrado; *H*=Kruskal-Wallis; Timectomía= extirpación del timo, que a veces se realiza en casos de MG; MGFA = Clasificación clínica de la Fundación de Miastenia Gravis de América. MG (I) = MG Ocular; MG (II) = MG generalizada leve; MG (III) = MG generalizada moderada; MG (IV) = MG generalizada grave; **p*≤0,05; ***p*≤0,005

3.3.2. Materiales e instrumentos

La información sociodemográfica, clínica y neuropsiquiátrica se ha recogido a través de un formulario diseñado para este estudio (ver Anexo V). Esta recogida de datos se ha llevado a cabo de forma online mediante la plataforma *Google Forms*.

Para la evaluación neuropsicológica se han utilizado pruebas adaptadas y validadas para población adulta, considerando las características específicas del perfil clínico de los participantes. Además, se ha asegurado que estos instrumentos sean adecuados para su administración en formato remoto. Asimismo, las pruebas seleccionadas presentan propiedades psicométricas que garantizan la fiabilidad y validez de los resultados obtenidos.

La evaluación de la memoria verbal y distintas funciones ejecutivas se ha llevado a cabo siguiendo el mismo protocolo para los distintos grupos. Para ello se han administrado las siguientes pruebas

Memoria Verbal

WHO-UCLA AVLT (Maj et al., 1993; versión española: Pontón et al., 1996) ha sido empleada para la evaluación de la memoria verbal. Dado que esta prueba ya se ha descrito previamente en el *Estudio II* (página 98), se remite al apartado “Materiales e instrumentos” de dicho estudio para consultar más detalles sobre su aplicación y características.

Funciones Ejecutivas

Subprueba Dígitos Inversos de WAIS-IV (Wechsler et al., 2008; versión en español: Wechsler, 2012) ha sido utilizada para evaluar la memoria de trabajo. Para más detalles sobre esta prueba, puede consultarse el apartado “Materiales e instrumentos” del *Estudio II* (página 98), donde se describe la prueba en profundidad.

Fluidez verbal

Test de fluidez verbal fonológica “PMR” (Artiola i Fortuny et al., 1999) y el test de fluidez verbal semántica “Animales” (Benton y Hamsher, 1978; versión española: Peña-Casanova et al., 2009) han sido las pruebas utilizadas para evaluar la fluidez verbal. Ambas pruebas han sido descritas previamente en el apartado “Materiales e instrumentos” del *Estudio II* (página 98), al que se remite para más información.

Evaluación neuropsiquiátrica

Respecto a la evaluación de variables clínicas, la valoración de la sintomatología ansioso-depresiva se ha llevado a cabo a través de la escala *HADS* (Zigmond y Snaith, 1983; versión española: Herrero et al., 2003), descrita previamente en el apartado “Materiales e instrumentos” del Estudio I. Por su parte, la calidad de sueño ha sido evaluada a través de la escala *PSQI* (Buysse et al., 1989; versión española: Macías y Royuela, 1996), el nivel de dependencia en actividades de la vida diaria se controló a través de la escala *The Barthel Index* (Mahoney y Barthel, 1965; versión española: Baztán et al., 1993) y la fatiga a través de la escala *FSS* (Krupp et al., 1992; versión española, Bulbena et al. 2000), pruebas que han sido descritas en el apartado “Materiales e instrumentos” del *Estudio II* (página 98).

3.3.3. Procedimiento

El reclutamiento se ha llevado a cabo entre 2021 y 2023, contactando a través de diferentes asociaciones de España y Latinoamérica (AMES, AMiGRo y ASaMi) y a través del Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, España.

Previamente a su participación, todos los pacientes han firmado un consentimiento informado, en el que se indicaba explícitamente que la participación era voluntaria y no remunerada. Este procedimiento ha realizado mediante un formulario en línea que ha incluido un cuestionario sociodemográfico para recopilar información personal y clínica

utilizando *Google Forms*. Una vez completado este formulario, los participantes han realizado una sesión de evaluación individual con un neuropsicólogo formado en la aplicación de pruebas de evaluación neuropsicológica estandarizadas. Se ha empleado el mismo procedimiento en ambas modalidades de evaluación (presencial y remota), garantizando la equivalencia metodológica.

En el caso del grupo cara a cara (C-C), las evaluaciones por videoconferencia se han realizado a través de *Google Meet*, siguiendo las directrices propuestas para la práctica de TeleNP (Bilder et al., 2020). Para ello, se han llevado a cabo comprobaciones previas del sistema de audio (volumen, claridad, ausencia de interferencias). Las medidas de protección de la privacidad incluían una sala de espera virtual, el acceso manual de los participantes a la sala de reuniones y enlaces únicos para cada sesión. Las sesiones no se han grabado para proteger la confidencialidad. En el momento de la evaluación, los pacientes han completado las evaluaciones en un entorno privado, sin presencia de otras personas, de forma similar a las evaluaciones C-C.

En el caso de la modalidad C-C, las evaluaciones se llevaron a cabo en diferentes lugares de la Universidad de Deusto y la asociación AMES. Cada evaluación duró una hora. En ambas modalidades de evaluación, el orden de las pruebas fue el mismo: memoria verbal, fluidez verbal y memoria de trabajo.

3.3.4. Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo empleando el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 28.0. La distribución de la muestra se ha evaluado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para analizar las diferencias entre los grupos en cuanto a datos sociodemográficos y clínicos, se han utilizado el estadístico *Chi-cuadrado* para variables categóricas, así

como la *U* de Mann-Whitney y la *H* de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas, según ha correspondido.

Para analizar las diferencias en la evaluación neuropsicológica entre el grupo clínico y control, se ha aplicado la *U* de Mann-Whitney y la *H* de Kruskal-Wallis, incorporando la corrección *post hoc* de Bonferroni para analizar las diferencias intergrupales.

Se ha realizado un análisis multivariante de covarianza (MANCOVA), utilizando puntuaciones tipificadas (*Z*), con el objetivo de explorar la influencia de la sintomatología ansioso-depresiva, la fatiga, los trastornos del sueño y el grado de discapacidad sobre el rendimiento cognitivo. El nivel de significación se estableció en un valor de $p < 0,05$.

3.3.5. Declaración ética

Este estudio se ha realizado siguiendo el Código Ético del Psicólogo y siguiendo las directrices internacionales establecidas en la Declaración de Helsinki para la investigación con seres humanos. Además, el proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Deusto (ETK-54/21-22) (Anexo IV).

IV. Resultados

4. Resultados

4.1. Estudio I

4.1.1. *Análisis de diferencias entre grupos clínico y control*

Las características sociodemográficas y clínicas de los grupos clínico y control se han presentado en la Tabla 3.1 (en la página 94) en el apartado “3.1 Muestra”, donde se describen las características de los participantes del *Estudio I*. Respecto a las diferencias entre los grupos no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en relación con el sexo ($\chi^2(1) = 2,14, p = 0,093$), la edad ($U = 872,000, p = 0,185$) ni los años de educación ($U = 806,500, p = 0,063$).

4.1.2. *Diferencias en el reconocimiento entre el grupo clínico y control*

En primer lugar, se analizaron las diferencias en el reconocimiento facial y emocional entre el grupo clínico y el grupo control. Los resultados detallados de ambos grupos se presentan en la Tabla 4.1. Se observan diferencias estadísticamente significativas que evidencian un rendimiento inferior en el grupo clínico con MG, tanto en el reconocimiento facial como en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales (REFE) para las emociones “miedo”, “felicidad”, “asco”, “sorpresa” e “ira”. No se detectan diferencias significativas en la emoción tristeza ni en la puntuación total de la prueba FEEL. Del mismo modo, no se encuentran diferencias en el tiempo de reacción (TR) entre los dos grupos, excepto en la emoción “miedo”, donde el grupo clínico con MG mostró un tiempo de respuesta significativamente mayor.

Tabla 4.1

Diferencias en el reconocimiento facial y el reconocimiento de expresiones faciales emocionales entre el grupo clínico y el grupo control

Variables	Grupo clínico	Grupo control	U	Z	p	r
	(n = 52)	(n = 40)				
	Mdn (Rango)	Mdn (Rango)				
FEEL						
FEEL total	54,50 (58)	60,50 (56)	1147,500	0,847	0,397	0,089
Miedo	2,00 (6)	5,00 (7)	1451,000	3,282	0,001*	0,344
Felicidad	2,00 (5)	7,00 (2)	1681,000	5,513	0,000**	0,580
Ira	6,00 (7)	7,00 (5)	1358,000	2,712	0,007*	0,284
Sorpresa	3,00 (5)	7,00 (3)	1735,000	5,750	0,000**	0,602
Asco	5,00 (7)	6,50 (7)	1509,500	3,809	0,000**	0,399
Tristeza	5,00 (7)	6,00 (6)	1215,500	1,439	0,150	0,151
TR Miedo	2812,50 (5179,14)	2594,00 (2507,00)	782,500	-2,028	0,043*	0,213
TR Felicidad	1902,43 (10236,57)	1868,71 (3589,43)	1021,500	-0,146	0,884	0,015
TR Ira	2571,57 (7571,57)	2172,86 (4278,71)	814,500	-1,776	0,076	0,186
TR Sorpresa	2377,64 (5174,14)	2231,86 (2413,71)	925,500	-0,902	0,367	0,094
TR Asco	3193,86 (7247,57)	2743,36 (4071,57)	820,500	-1,729	0,084	0,181
TR Tristeza	2875,22 (7542,57)	2334,50 (3363,00)	855,500	-1,753	0,146	0,184
BFRT	47,00 (17)	49,50 (14)	1447,500	3,222	0,001*	0,338
HADS						
Total	12,00 (27)	6,00 (27)	645,000	-3,113	0,002*	0,327
Depresión	5,00 (17)	1,00 (11)	602,500	-3,477	0,001*	0,364
Ansiedad	6,50 (16)	4,50 (17)	740,500	-2,366	0,018*	0,248

Nota. n = número de participantes; Mdn = mediana; U = prueba U de Mann-Whitney; Z = puntuaciones z; FEEL = *Test Facially Expressed Emotion Labelling*; TR = Tiempo de reacción; BFRT = Test de Reconocimiento Facial de Benton; HADS = Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; r = coeficiente r (tamaño del efecto); * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$.

4.1.2. Relación entre el reconocimiento facial y el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en personas con MG

Con el objetivo de determinar la existencia de una relación entre el reconocimiento facial y REFE, se calculó el coeficiente de correlación de Spearman en el grupo clínico. Las puntuaciones obtenidas en la prueba BRFT mostraron correlaciones positivas significativas con la prueba FEEL en las emociones de felicidad ($\rho = 0,302$; $p = 0,030$), sorpresa ($\rho = 0,299$; $p = 0,031$) e ira ($\rho = 0,301$; $p = 0,030$).

Posteriormente, se realizó un análisis de regresión lineal simple mediante el método de entrada, para examinar en qué medida el rendimiento en el reconocimiento facial (evaluado con la prueba BRFT) predice el desempeño en REFE. Se encontraron modelos de regresión estadísticamente significativos en las emociones “felicidad” ($F = 4,24$, $R^2 = 0,078$, $\beta = 0,28$, $p = 0,045$), “sorpresa” ($F = 4,93$, $R^2 = 0,09$, $\beta = 0,30$, $p = 0,031$) y “ira” ($F = 9,10$, $R^2 = 0,11$, $\beta = 0,33$, $p = 0,019$).

4.1.3. Análisis del impacto clínico en el reconocimiento facial y emocional

Por otro lado, los resultados de la escala HADS revelaron que el grupo clínico con MG presentaba niveles significativamente más altos de sintomatología ansioso-depresiva en comparación con el grupo control (véase Tabla 4.1).

Dado que se encontraron diferencias entre ambos grupos en el reconocimiento facial y en REFE, se realizó un análisis MANVOCA con el objetivo de controlar la posible influencia de la sintomatología ansioso-depresiva. En este análisis se incluyeron, además, la edad y el nivel educativo como covariables. Los resultados de esta comparación, presentados en la Tabla 4.3, indicaron que las diferencias entre los grupos se mantenían tanto en el reconocimiento facial como en reconocimiento de la mayoría de las expresiones faciales emocionales, con la excepción de la emoción “ira”, donde la diferencia no alcanzó significación estadística ($F = 3,45$, $p = 0,067$).

Adicionalmente, se evaluó el posible efecto del tratamiento con corticoides sobre el rendimiento en las tareas de reconocimiento facial y emocional mediante la prueba *U* de Mann-Whitney, sin encontrarse diferencias significativas.

Tabla 4.2

MANCOVA para el reconocimiento facial y el reconocimiento de expresiones faciales, controlando el efecto de la sintomatología ansiosa-depresiva, la edad y la educación

Variable	Grupo clínico	Grupo control	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2_p
	(<i>n</i> = 52)	(<i>n</i> = 40)			
	M (DE)	M (DE)			
FEEL					
Miedo	-0,28 (0,96)	0,42 (0,92)	7,485	0,008*	0,080
Felicidad	-0,54 (1,01)	0,72 (0,25)	52,021	<0,001**	0,377
Ira	0,02 (0,89)	0,32 (0,81)	1,910	0,171	0,022
Sorpresa	-0,52 (0,95)	0,74 (0,36)	60,808	<0,001**	0,414
Disgusto	-0,21(0,75)	0,41 (1,02)	8,191	0,005*	0,087
TR Miedo	-0,21 (0,59)	-0,46 (0,38)	4,738	0,032*	0,052
BFRT	-0,20 (1,02)	0,48 (0,76)	10,287	0,002*	0,107

Nota. *n* = número de participantes; M = media; DE = Desviación estándar; *F* = estadístico de la prueba MANCOVA; η^2_p = eta Cuadrado parcial (tamaño del efecto); FEEL = *Test Facially Expressed Emotion Labelling*; TR = Tiempo de reacción; BFRT = Test de Reconocimiento Facial de Benton; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$

4.1.4. Diferencias entre los subtipos de MG

Para examinar las diferencias en el reconocimiento facial y en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales entre los distintos subtipos clínicos de MG según la afección muscular (MG: ocular, axial y bulbar), se aplicó la prueba H de Kruskal-Wallis, seguida de un análisis *post-hoc* con corrección de Bonferroni.

Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas en el reconocimiento facial ($H = 9,726$, $p = 0,008$), específicamente entre los subtipos ocular ($M = 44,60$) y bulbar ($M = 48,45$), con un rendimiento superior en este último ($p = 0,011$).

En cuanto al reconocimiento de expresiones faciales emocionales, se observaron diferencias significativas en las emociones miedo ($H = 7,566$, $p = 0,023$) entre los subtipos ocular ($M = 2,20$) y bulbar ($M = 4,05$, $p = 0,022$); en la emoción felicidad ($H = 10,751$, $p = 0,005$) entre los subtipos ocular ($M = 2,60$) y bulbar ($M = 4,95$, $p = 0,006$); en la emoción sorpresa ($H = 6,693$, $p = 0,035$) entre los subtipos ocular ($M = 4,07$) y bulbar ($M = 5,23$, $p = 0,001$); y en la emoción asco ($H = 13,379$, $p = 0,001$) entre los subtipos axial ($M = 4,07$) y bulbar ($M = 4,53$, $p = 0,047$).

Respecto al TR, se encontraron diferencias significativas entre los subtipos ocular y axial en las emociones felicidad ($H = 7,767$, $p = 0,021$), con tiempos de respuesta de $M = 2010,91$ ms en el grupo ocular y $M = 3009,97$ ms en el grupo axial ($p = 0,016$), sorpresa ($H = 7,601$, $p = 0,022$) con $M = 2752,85$ ms en el grupo ocular y $M = 3250,69$ ms en el grupo axial ($p = 0,024$) y en tristeza ($H = 8,289$, $p = 0,016$) entre los subtipos ocular ($M = 3250,32$) y axial ($M = 4281,73$; $p = 0,013$).

4.2. Estudio II

4.2.1. Características sociodemográficas, clínicas y neuropsiquiátricas de los grupos

En el presente estudio, se analizaron las características sociodemográficas, clínicas y neuropsiquiátricas de la muestra, cuyos resultados se presentan en la Tabla 4.3. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo clínico con MG y el grupo control en las variables como el sexo ($\chi^2(1) = 0,191, p = 0,662$), la edad ($U = 858,500, p = 0,395$) o los años de educación ($U = 1109,500, p = 0,200$).

En contraste, sí se hallaron diferencias significativas en variables relacionadas con el estado funcional, la calidad del sueño, la fatiga y la sintomatología ansioso-depresiva. En concreto, los pacientes con MG mostraron una menor capacidad funcional, reflejada en puntuaciones más bajas en el índice de Barthel ($U = 1174,000, p = 0,006$), así como una peor calidad del sueño, según PSQI ($U = 543,500, p < 0,001$); y mayores niveles de ansiedad y depresión, evaluadas mediante la escala HADS ($U = 539,000, p = 0,007$).

Asimismo, los pacientes con MG reportaron niveles más elevados de fatiga física y mental en todas las medidas administradas. En escala que mide la fatiga física (FSS), los participantes con MG obtuvieron puntuaciones más altas ($U = 281,000, p < 0,001$), al igual que en la escala MFIS ($U = 248,500, p < 0,001$) y en sus subescalas: cognitiva ($U = 347,500, p < 0,001$), física ($U = 177,000, p < 0,001$) y psicosocial ($U = 407,000, p < 0,001$).

Finalmente, en la escala analógica visual utilizada para evaluar la percepción subjetiva de la fatiga física y mental antes, durante y después de la evaluación, se encontraron diferencias significativas. Para la fatiga física, estas se dieron durante ($U = 537,000, p = 0,001$) y después de la evaluación ($U = 535,500, p < 0,001$). En cuanto a la fatiga mental, se observaron diferencias significativas durante ($U = 688,500, p = 0,022$) y después de la evaluación ($U = 704,500, p = 0,031$).

Tabla 4.3*Comparación entre grupo clínico y grupo control en variables neuropsiquiátricas*

	Grupo clínico	Grupo control	<i>U</i>	<i>p</i>
	n = 48 M (DE) / n (%)	n = 40 M (DE) / n (%)		
BADL - BI	93,13 (16,23)	99,25 (3,50)	1174,000	0,006*
PSQI	9,13 (4,43)	5,93 (3,61)	543,500	<0,001**
HADS total	14,63 (7,06)	10,45 (5,94)	539,000	0,007*
HAD-A – Ansiedad	8,50 (3,92)	6,80 (3,21)	718,500	0,042*
HAD-D – Depresión	6,13 (3,78)	3,65 (3,20)	585,500	0,002*
Fatiga				
FSS	49,00 (11,16)	32,00 (10,91)	281,000	<0,001**
MFIS – Total	44,50 (70,00)	18,50 (45,00)	248,500	<0,001**
MFIS – Cognición	19,00 (40,00)	7,90 (22,00)	347,500	<0,001**
MFIS – Física	22,00 (30,00)	7,00 (22,00)	177,000	<0,001**
MFIS – Psicosocial	4,00 (8,00)	1,00 (5,00)	407,000	<0,001**
Percepción fatiga física				
Antes	5,00 (10,00)	3,00 (8,00)	744,000	0,069
Durante	6,00 (10,00)	3,75 (10,00)	537,000	0,001*
Después	7,00 (10,00)	4,00 (10,00)	535,500	<0,001**
Percepción fatiga mental				
Antes	5,00 (10,00)	3,75 (8,00)	778,000	0,125
Durante	6,75 (10,00)	5,00 (8,50)	688,500	0,022*
Después	8,00 (9,50)	6,00 (9,50)	704,500	0,031*

Nota. *n* = número de participantes; *M* = media; *DE* = desviación estándar; *U* = prueba *U* de Mann-Whitney BADL-BI = Actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel); PSQI = Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh; HADS = Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria; FSS = Escala de Severidad de la Fatiga; MFIS = *Modified Fatigue Impact Scale* * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$

4.2.2. Diferencias entre el grupo clínico y control en memoria y funciones ejecutivas

La Tabla 4.4 muestra diferencias significativas entre los grupos en algunas pruebas neuropsicológicas. En comparación con los controles, los pacientes con MG mostraron un rendimiento reducido en la memoria inmediata ($U = 694,500$, $p = 0,025$), la memoria a largo plazo ($U = 624,500$, $p = 0,005$), la concentración (D2 CON: $U = 399,000$, $p < 0,001$) y la atención selectiva (Stroop PC: $U = 656,500$, $p = 0,022$). Para descartar un posible efecto de confusión de los síntomas oculares (ptosis y diplopía) en las tareas de atención visual, se realizó un análisis de correlación entre los dos últimos ítems de la escala MG-ADL y el rendimiento en las pruebas visuales (D2 y Stroop). No se identificaron correlaciones significativas, lo que sugiere que la debilidad ocular no comprometió el rendimiento.

Tabla 4.4

Diferencias entre grupos en la memoria verbal y las funciones ejecutiva

	Clinical Group (n = 48) Mdn (Range)	Control Group (n = 40) Mdn (Range)	U de Mann-Whitney			
			<i>U</i>	<i>p</i>	<i>z</i>	<i>r</i>
WHO-UCLA						
Memoria inmediata	10,00 (10,00)	12,00 (7,00)	694,500	0,025*	-2,246	0,212
Memoria a largo plazo	8,50 (12,00)	11,00 (12,00)	624,500	0,005*	-2,831	0,308
Concentración						
D2 TOT	1,00 (20,00)	0,00 (18,00)	555,000	0,021*	-2,439	0,387
D2 Eficiencia	334,00 (504,00)	429,50 (325,00)	431,000	0,001*	-3,289	0,261
D2 CON	129,50 (153,00)	170,00 (134,00)	399,000	<0,001**	-3,609	0,385
Atención selectiva						
Stroop P	100,00 (90,00)	110,50 (81,00)	596,500	0,005*	-2,802	0,245
Stroop C	69,00 (50,00)	73,00 (46,00)	642,500	0,016*	-2,405	0,230
Stroop PC	40,00 (41,00)	44,00 (33,00)	656,500	0,022*	-2,284	0,210

Nota. n = número de participantes; Mdn = mediana; *U* = prueba U de Mann-Whitney; *z* = puntuaciones estadísticas estandarizadas de la prueba; *r* = tamaño del efecto; WHO-UCLA = Prueba de aprendizaje verbal auditivo de la OMS-UCLA; D2 TOT = Prueba de atención D2 - Puntuación total; D2 CON = Prueba de atención D2 - nivel de concentración; Stroop P = Stroop Palabra; Stroop C = Stroop Color; Stroop PC = Stroop Palabra-Color; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$.

4.2.3. Análisis de regresión jerárquica para la memoria verbal inmediata y a largo plazo

Para profundizar en los procesos cognitivos implicados, se llevaron a cabo análisis de regresión múltiple jerárquica sobre los resultados de la memoria verbal. Las covariables se agruparon en cuatro bloques: (1) ansiedad y depresión, (2) fatiga mental y física, tanto perceptiva como objetiva, (3) calidad del sueño, y (4) concentración y atención. Los resultados correspondientes a la memoria verbal inmediata y a largo plazo se muestran en la Tabla 4.5 (en la página 124).

En el análisis de regresión para la memoria verbal inmediata, el mayor aumento en la varianza explicada se produjo tras incluir el bloque 4 (concentración y atención) con $\Delta R^2 = 0,159$, lo que situó el modelo final en un 26,1 % de varianza explicada. Dentro de este bloque, la concentración (D2 CON) fue un predictor significativo ($p = 0,033$), lo que indica que la concentración desempeña un papel fundamental en el rendimiento de la memoria verbal inmediata.

En cuanto a la memoria verbal a largo plazo, la concentración y atención (bloque 4) volvieron a explicar la mayor proporción de la varianza ($\Delta R^2 = 0,141$, 12,5 %, R^2 total = 0,227). En este caso también, la concentración (D2 CON) fue un predictor significativo ($p = 0,016$), mientras que la atención selectiva (Stroop WC) no mostró ningún efecto significativo ($p = 0,267$).

Tabla 4.5

Coefficientes de regresión en la memoria verbal inmediata y de largo plazo.

Modelo	B	SD	β	t	p	R ²	ΔR^2
	Inmediata/ Largo plazo	Inmediata/ Largo plazo	Inmediata/ Largo plazo	Inmediata/ Largo plazo	Inmediata/ Largo plazo	Inmediata/ Largo plazo	Inmediata/ Largo plazo
1						0,049/0,010	-/-
Ansiedad (HADS-A)	0,067/0,074	0,095/0,123	0,112/0,099	0,699/0,602	0,487/0,549		
Depresión (HADS-D)	-0,164/-0,101	0,092/0,119	-0,286/-0,140	-1,777/-0,852	0,080/0,397		
2						0,097/0,085	0,048/0,075
Fatiga física (FSS)	-0,027/-0,029	0,034/0,044	-0,172/-0,148	-0,785/-0,671	0,435/0,504		
MFIS – Fatiga cognitiva	0,000/-0,027	0,047/0,060	-0,001/-0,097	-0,006/-,452	0,995/0,652		
MFIS – Fatiga física	0,002/-0,075	0,074/0,094	0,010/-0,267	0,031/-,799	0,975/0,427		
MFIS – Fatiga psicosocial	-0,028/0,358	0,256/0,326	-0,030/0,295	-0,110/1,097	0,912/0,277		
Percepción de fatiga física	-0,103/-0,111	0,148/0,188	-0,115/-0,100	-0,681/-,592	0,498/0,556		
Percepción de fatiga mental	-0,025/0,212	0,140/0,176	-0,016/0,190	-0,100/1,203	0,921/0,233		
3						0,102/0,086	0,005/0,001
Calidad de sueño (PSQI)	-0,043/-0,030	0,072/0,092	-0,081/-0,044	-0,602/-0,324	0,549/0,747		
4						0,261/0,227	0,159/0,141
Concentración (D2 CON)	0,017/0,025	0,008/0,010	0,312/0,364	2,181/2,486	0,033*/0,016*		
Atención selectiva (Stroop PC)	0,057/0,045	0,031/0,040	0,242/0,150	1,845/1,119	0,070/0,267		

Nota. B = Coeficiente no estandarizado; SD = Desviación estándar; β = Coeficiente estandarizado; t = Valor t; R² = R cuadrado; ΔR^2 = Cambio en R cuadrado; HADS = Escala de ansiedad y depresión hospitalaria; FSS = Escala de fatiga física; MFIS = *Modified Fatigue Impact Scale*; PSQI = Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh; D2 CON= Prueba D2 de atención - nivel de concentración; Stroop PC = Stroop palabras/colores; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$

4.2.3. Análisis de regresión jerárquica para la concentración y atención selectiva

Se realizaron análisis de regresión adicionales para la concentración (D2 CON) y la atención selectiva (Stroop PC, cuyos resultados se presentan en la Tabla 4.6.

En el caso de la concentración, los factores emocionales (bloque 1: ansiedad y depresión) explicaron el 5,1 % de la varianza. Al incorporar los indicadores de fatiga en el bloque 2, la varianza explicada se incrementó hasta un 32,5% ($\Delta R^2 = 0,274$), siendo la fatiga física (FSS) un predictor significativo ($B = -1,274$, $p = 0,022$), lo que sugiere un impacto relevante de la fatiga sobre la concentración.

En el modelo para la atención selectiva, la ansiedad y depresión (bloque 1) explicaron el 6,6 % de la varianza, destacando la depresión como un predictor negativo significativo ($B = -0,894$, $p = 0,018$). La varianza explicada aumentó al 17,3 % en el modelo final.

Tabla 4.6*Coefficientes de regresión en la concentración y atención selectiva*

Modelo	B D2/Stroop	SD D2/Stroop	β D2/Stroop	t D2/Stroop	p D2/Stroop	R ² D2/Stroop	ΔR^2 D2/Stroop
1						0,051/0,066	-/-
Ansiedad (HADS-A)	2,715/0,715	1,675/0,387	0,261/0,277	1,621/1,847	0,109/0,068		
Depresión (HADS-D)	-3,350/-0,894	1,683/0,371	-0,320/-0,362	-1,990/-2,409	0,050/0,018*		
2						0,325/0,170	0,274/0,104
Fatiga física (FSS)	-1,274/-,156	0,543/0,131	-0,446/-0,233	-2,347/-1,185	0,022*/0,240		
MFIS – Fatiga cognitiva	-0,259/0,006	0,740/0,184	-0,066/0,007	-0,350/0,034	0,728/0,973		
MFIS – Fatiga física	-1,972/-0,159	1,169/0,271	-0,493/-0,167	-1,688/-0,585	0,096/0,561		
MFIS – Fatiga psicosocial	9,039/1,269	4,057/0,949	0,523/0,316	2,228/1,337	0,029*/0,185		
Percepción de fatiga física	0,255/-1,058	2,333/0,568	0,016/-0,295	0,109/-1,862	0,913/0,066		
Percepción de fatiga mental	-0,241/1,055	2,192/0,552	-0,015/0,277	-0,110/1,913	0,913/0,060		
3						0,326/0,173	0,001/0,004
Calidad de sueño (PSQI)	0,350/0,154	1,122/0,269	0,037/0,071	0,312/0,571	0,756/0,570		

Nota. B = Coeficiente no estandarizado; SD = Desviación estándar; β = Coeficiente estandarizado; t = Valor t; R² = R cuadrado; ΔR^2 = Cambio en R cuadrado; HADS = Escala de ansiedad y depresión hospitalaria; FSS = Escala de fatiga física; MFIS = *Modified Fatigue Impact Scale*; PSQI = Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh; D2 = D2 Test of Attention - concentration level; Stroop = Stroop Color-Word Condition; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$

4.2.5. Análisis de mediación: el papel de la concentración en la relación entre la fatiga y memoria verbal

Dado que la fatiga física (FSS) resultó ser un predictor significativo de la concentración (D2 CON), y que esta última a su vez predecía el rendimiento en memoria verbal, se llevó a cabo un análisis de mediación para examinar si la concentración actúa como variable mediadora en la relación entre la fatiga física y la memoria verbal, tanto inmediata como a largo plazo.

Los resultados mostraron que la fatiga física se asocia negativamente con la concentración ($B = -1,244, p < 0,001, R^2 = 0,190$). A su vez, la concentración predijo de manera significativa el rendimiento en memoria verbal inmediata ($B = 0,021, p < 0,001, R^2 = 0,148$) y en memoria verbal a largo plazo ($B = 0,029, p < 0,001$).

Cuando se introdujo la concentración en el modelo como variable mediadora, el efecto directo de la fatiga física sobre la memoria dejó de ser significativo (memoria inmediata: $B = -0,011, p = 0,560$; memoria a largo plazo: $B = 0,006, p = 0,798$), lo que respalda un modelo de mediación completa.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que el impacto de la fatiga física sobre el rendimiento mnésico se produce principalmente a través de su interferencia en la atención sostenida, lo que subraya el papel mediador de la concentración en esta relación.

4.2.7. Influencia de variables clínicas en el rendimiento cognitivo en pacientes con MG

Por último, se exploró el impacto de las variables clínicas sobre el rendimiento cognitivo dentro del grupo clínico con MG. Las variables incluidas en el análisis fueron: uso de medicación, timectomía, duración de la enfermedad, edad en el momento del diagnóstico, tipo de anticuerpos y clasificación clínica según la MGFA. De todas ellas, únicamente el uso de medicación mostró asociaciones significativas.

Los pacientes que estaban recibiendo como tratamiento glucocorticoides obtuvieron peores resultados en la memoria verbal a corto plazo ($M = 8,11$, $SD = 3,34$), en comparación con aquellos que no recibían dicho tratamiento ($M = 10,15$, $SD = 3,06$), diferencia que resulta ser estadísticamente significativa ($U = 146,00$, $W = 317,00$, $z = -2,113$, $p = 0,035$).

Asimismo, se observaron correlaciones negativas entre el número total de medicamentos administrados y la memoria inmediata ($r = -0,563$, $p = 0,034$), así como la memoria a largo plazo ($r = -0,574$, $p = 0,029$). Además, una mayor duración del tratamiento con glucocorticoides se asoció con un peor rendimiento en la fluidez semántica ($r = -0,590$, $p = 0,024$), así como con una menor eficiencia en eficiencia atencional en el test D2 ($r = -0,579$, $p = 0,028$) y menores niveles de concentración ($r = -0,565$, $p = 0,033$).

4.3. Estudio III

4.3.1. Características sociodemográficas, clínicas y neuropsiquiátricas de los grupos

En el presente estudio las características sociodemográficas, clínicas y neuropsiquiátricas de la muestra, se encuentran en la Tabla 4.7.

Tabla 4.7

Comparación entre grupo clínico y grupo control en variables neuropsiquiátricas

	Grupo clínico		Grupo control		U χ^2	p
	TeleNP (n= 39) M (DE)	C-C (n= 40) M (DE)	TeleNP (n= 30) M (DE)	C-C (n= 39) M (DE)		
BADL - BI	94,36 (18,14)	94,38 (14,77)	99,67 (1,83)	99,23 (3,54)	34,208	<0,001**
PSQI	10,95 (3,84)	8,95 (4,27)	6,03 (3,78)	6,00 (3,68)	34,804	<0,001**
FSS	47,92 (15,67)	47,95 (11,89)	20,70 (9,90)	32,56 (10,62)	65,344	<0,001**
HADS	15,44 (5,99)	15,30 (6,97)	12,70 (6,11)	10,15 (5,92)	17,413	<0,001**
HAD-A	9,41 (3,71)	9,18 (3,97)	8,03 (3,05)	6,72 (3,46)	12,364	0,006*
HAD-D	6,03 (3,12)	6,13 (3,84)	4,67 (4,20)	3,44 (3,22)	17,257	<0,001**

Nota. n = número de participantes; M = media; DE = desviación estándar; U = prueba U de Mann-Whitney; χ^2 = prueba de chi-cuadrado; H = prueba Kruskal-Wallis; MGFA = *Myasthenia Gravis Foundation of America*; BADL – BI = Actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel); PSQI = Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh; HADS = Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria; FSS = Escala de Severidad de la Fatiga; $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$

4.3.2 Análisis comparativo de las modalidades de evaluación neuropsicológicas

Se realizó una comparación entre las distintas modalidades de evaluación (TeleNP y C-C) con el objetivo de comprobar la efectividad de la evaluación en remoto. En la Tabla 4.8 se presentan los resultados de las pruebas neuropsicológicas correspondientes a los cuatro subgrupos: MG - TeleNP, MG-C-C, Control-TeleNP y Control-C-C.

En el grupo clínico, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las modalidades TeleNP y C-C en memoria inmediata, memoria a corto y largo plazo, fluidez verbal fonética (letras P, M y R) ni en fluidez semántica ($p > 0,05$ en todos los casos). No obstante, el grupo MG-TeleNP presentó un rendimiento significativamente inferior en memoria de trabajo en comparación con el grupo MG-C-C ($U = 517,000$; $p = 0,009$). En el grupo de control, no se observaron diferencias significativas entre las modalidades TeleNP y C-C en ningún dominio cognitivo, lo que sugiere equivalencia entre formatos de evaluación para individuos sanos.

Asimismo, se realizaron comparaciones por pares entre los cuatro grupos (MG-TeleNP, MG-C-C, Control-TeleNP y Control-C-C) utilizando la prueba de Kruskal-Wallis con análisis post-hoc ajustado por bonferroni. Estos resultados presentados en la Tabla 4.9, muestran diferencias significativas en la memoria inmediata ($H=10,17$, $p=0,017$), memoria a corto plazo ($H=17,74$, $p=<0,001$), la memoria de largo plazo ($H=19,33$, $p=<0,001$) y la memoria de trabajo ($H=10,26$, $p=0,017$). Más concretamente en memoria inmediata, el grupo MG-C-C tuvo un rendimiento significativamente peor que ambos grupos control. En memoria a corto plazo, el grupo MG-TeleNP mostró puntuaciones significativamente inferiores a las del grupo control en todas las comparaciones por pares. En memoria de trabajo, el grupo MG-C-C obtuvo un rendimiento significativamente mejor que el de los grupos MG-TeleNP y Control-C-C. La Figura 4.1 (en la página 132) presenta una representación visual de estos hallazgos.

Tabla 4.8

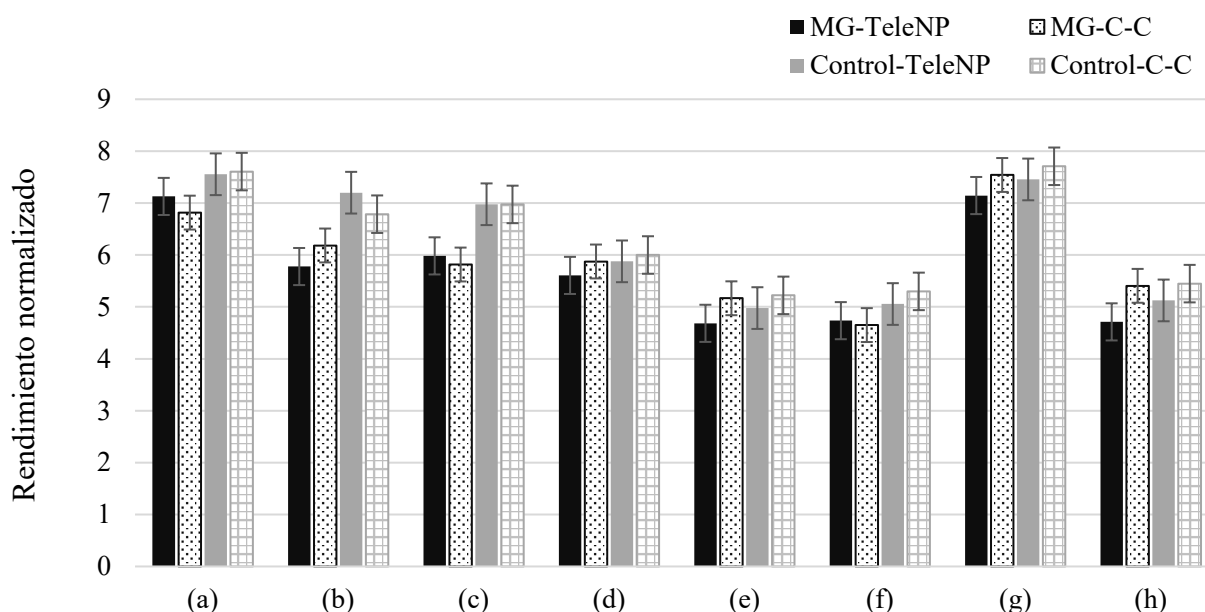
Comparación rendimiento neuropsicológico entre los cuatro grupos

	Grupo clínico (n = 79)		Grupo control (n = 69)		<i>H</i>	<i>p</i>	Tamaño del efecto	<i>p</i> (ajustado)	Contrastes significativos
	M (DE)		M (DE)						
	1. TeleNP (n =39)	2. C-C (n =40)	3. TeleNP (n = 30)	4. C-C (n = 39)					
WHO-UCLA									
Memoria inmediata V	10,69 (1,96)	10,23 (2,06)	11,33 (1,56)	11,41 (1,90)	10,17	0,017*	0,050	0,022 (0,132)	2 < 3
								0,003 (0,018)	2 < 4
								0,002 (0,014)	1 < 4
Memoria a corto plazo	8,67 (1,91)	9,27 (2,86)	10,80 (1,83)	10,18 (2,64)	17,74	<0,001**	0,102	<0,001 (0,001)	1 < 3
								0,011 (0,069)	2 < 3
								0,002 (0,015)	2 < 3
Memoria a largo plazo	8,97 (2,23)	8,73 (2,65)	10,47 (2,00)	10,46 (2,76)	19,33	<0,001**	0,113	<0,001 (0,002)	2 < 4
								0010 (0,063)	1 < 3
								0,002 (0,013)	1 < 4
Fluidez verbal									
P	16,82 (5,50)	17,63 (4,78)	17,63 (4,20)	18,00 (4,94)	1,22	0,749	0,012	-	-
M	14,05 (4,72)	15,50 (4,28)	14,93 (4,54)	15,67 (4,93)	3,18	0,364	0,001	-	-
R	14,21 (5,44)	13,95 (4,81)	15,17 (4,68)	15,90 (4,58)	4,20	0,251	0,008	-	-
Animales	21,44 (5,09)	22,62 (4,79)	22,37 (4,72)	23,13 (4,33)	1,87	0,600	0,008	-	-
Dígitos inversos	7,54 (1,57)	8,65 (2,05)	8,20 (2,20)	8,72 (1,88)	10,26	0,017*	0,050	0,012 (0,072)	1 < 2
								0,003 (0,018)	1 < 4

Nota. n= número de participantes; M=media; DE=desviación estándar; MG=miastenia gravis; TeleNP= Teleneuropsicología; C-C=Cara a cara H= Prueba Kruskal-Wallis; WHO-UCLA AVLT=WHO-UCLA Auditory Verbal Learning Test; Fluidez verbal P, M, R= Fluidez verbal fonológica para las letras P, M, R; WAIS-IV= Escala de inteligencia para adultos de Wechsler IV; **p*≤0,05; ***p*≤0,001.

Figura 4.1

Rendimiento neuropsicológico según la modalidad de evaluación en participantes con miastenia grave y en controles sanos



Nota: El eje X representa el rendimiento en pruebas neuropsicológicas individuales. Las letras de la (a) a (h) indican los siguientes dominios cognitivos: (a) memoria inmediata; (b) memoria a corto plazo (c) memoria a largo plazo; (d) fluidez verbal fonémica para la letra P; (e) fluidez verbal fonémica para la letra M; (f) fluidez verbal fonémica para la letra R; (g) fluidez verbal semántica; y (h) memoria de trabajo utilizando la amplitud de dígitos inversos. Las puntuaciones son valores z normalizados, calculados para evaluar el rendimiento del grupo en relación con la media, considerando las variaciones en la dificultad de la prueba y los efectos de la modalidad. MG = Miastenia Gravis; TeleNP = Tele-Neuropsicología; C-C = Evaluación cara a cara.

4.3.3 Análisis comparativo neuropsicológico entre grupo clínico y grupo control

Se comparó el rendimiento cognitivo de pacientes con MG y controles sanos, independientemente de la modalidad de evaluación tras confirmar su efectividad (véase Tabla 4.9) Se encontraron diferencias significativas en la memoria verbal: los pacientes con MG obtuvieron puntuaciones inferiores a las de los controles sanos en memoria inmediata, memoria a corto plazo y memoria a largo plazo. En cambio, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en las tareas de función ejecutiva, incluyendo la memoria de trabajo y la fluidez verbal.

Para controlar posibles factores de confusión, como la dependencia en actividades de la vida diaria, la calidad del sueño, la fatiga y los síntomas ansioso-depresivos, se realizó un análisis MANCOVA para las variables de memoria verbal. Este análisis evidenció que, tras ajustar por dichos factores, las diferencias en el rendimiento de la memoria verbal entre los grupos se mantuvieron estadísticamente significativas, lo que indica que estos factores no fueron suficientes para explicar las dificultades cognitivas observadas. Estos análisis se indican en la Tabla 4.9.

Tabla 4.9

Comparación del rendimiento neuropsicológico entre grupo clínico y grupo control

	Grupo clínico (n = 79) M (DE)	Grupo control (n = 69) M (DE)	U de Mann-Whitney				MANCOVA		
			U	p	z	r	F	p	η^2_p
WHO-UCLA AVLT									
Memoria inmediata	10.46 (2.01)	11.38 (1.75)	1986.500	0,004*	-2,876	0,236	4,096	0,045*	0,028
Memoria a corto plazo	8.97 (2.44)	10.45 (2.33)	1735.000	<0,001**	-3,836	0,314	9,247	0,003*	0,062
Memoria a largo plazo	8.85 (2.44)	10.46 (2.44)	1601.000	<0,001**	-4,356	0,357	12,060	<0,001**	0,079
Fluencia verbal									
P	17.23 (5.12)	17.84 (4.60)	2575.500	0,563	-0,578	0,046	-	-	-
M	14.78 (4.53)	15.35 (4.74)	2538.500	0,471	-0,721	0,059	-	-	-
R	14.08 (5.10)	15.58 (4.61)	2221.500	0,052	-1,942	0,159	-	-	-
Animales	22.04 (4.95)	22.80 (4.45)	2489.500	0,363	-0,910	0,075	-	-	-
Dígitos inversos	8.10 (1.90)	8.49 (2.03)	2335.000	0,127	-1,525	0,125	-	-	-

Nota. n= número de participantes; M=media; DE=desviación estándar; U=prueba U de Mann-Whitney; Z=puntuaciones z; r= coeficiente r (tamaño del efecto); η^2_p = eta cuadrado parcial (tamaño del efecto); F=prueba MANCOVA; MG= miastenia gravis; WHO-UCLA AVLT=WHO-UCLA Auditory Verbal Learning Test; Fluidez verbal P, M, R= Fluidez verbal fonológica para las letras P, M, R; WAIS-IV= Escala de inteligencia para adultos de Wechsler IV; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$

V. Discusión

5. Discusión

El objetivo de esta tesis doctoral ha sido profundizar en la comprensión del perfil neuropsicológico de las personas con miastenia gravis (MG), una enfermedad neuromuscular autoinmune y crónica cuya atención clínica y científica se ha centrado tradicionalmente en los síntomas físicos. Con el fin de abordar la escasa literatura existente en torno a las dimensiones cognitivas de la enfermedad, se llevaron a cabo tres estudios empíricos. El primer estudio analizó la cognición social en la MG, concretamente el reconocimiento de expresiones faciales emocionales (REFE), explorando si estas dificultades se relacionan con variables afectivas o con otros procesos cognitivos como el reconocimiento facial en estos pacientes (*Estudio I*). El segundo estudio examinó la influencia de factores neuropsiquiátricos como la fatiga, la sintomatología ansioso depresiva y la calidad de sueño en funciones cognitivas específicas, especialmente la atención y la memoria verbal, así como el papel mediador de la atención en las dificultades de memoria asociadas a la fatiga (*Estudio II*). Finalmente, el tercer estudio evaluó la viabilidad y equivalencia de la Tele-Neuropsicología (TeleNP) frente a la modalidad cara a cara (C-C), además de comparar el rendimiento cognitivo entre pacientes con MG y controles sanos en una muestra más amplia (*Estudio III*).

5.1 Alteraciones cognitivas en miastenia gravis

Hasta la fecha, la investigación sobre las alteraciones cognitivas en la MG se caracteriza por una notable heterogeneidad y por la existencia de resultados, en ocasiones, contradictorios. Si bien algunos estudios han descrito déficits en dominios como la memoria la atención o la velocidad de procesamiento (Kaltsatou et al., 2015; Klaus et al., 2022; Zhou et al., 2024), otros trabajos no han encontrado diferencias significativas con respecto a controles sanos (Feldmann et al., 2005; Sitek et al., 2009).

Una posible explicación de estas discrepancias se debe a la gran variabilidad metodológica de los estudios. En primer lugar, las muestras difieren en aspectos importantes como el tamaño muestral, la ausencia de un grupo control o la edad media de los participantes. Por ejemplo, algunos trabajos se han realizado con un número reducido de participantes (entre 20 y 40 personas) (Eizaguirre et al., 2017; Hamed et al., 2014; Iwasaki et al., 1993; Klaus et al., 2022) y otros han empleado participantes con una edad media superior a 60 años (Marra et al., 2009). En segundo lugar, también existe diversidad en los instrumentos de evaluación empleados. Mientras que ciertos estudios aplicaron baterías neuropsicológicas completas y adaptadas a la población (Iacono et al., 2023; Marra et al., 2009) otros se apoyaron en pruebas breves de cribado (Eizaguirre et al., 2017; Iwasaki et al., 1993).

Además, no todos los trabajos han considerado de manera sistemática los factores moduladores que pueden influir en el rendimiento cognitivo, como la fatiga, los trastornos del sueño, el uso de glucocorticoides o la presencia de sintomatología ansioso-depresiva (Ayres et al., 2020; Bartel y Lotz, 1995; Davidov-Lustig et al., 1993; Eizaguirre et al., 2017). Estas diferencias pueden llevar a interpretaciones sesgadas o inconsistentes, ya que el deterioro observado en algunos dominios podría estar relacionado con variables que influyan en el rendimiento y no necesariamente con una alteración neurológica.

En este sentido, las discrepancias encontradas subrayan la necesidad de realizar estudios más estructurados y comparables. Asimismo, conviene destacar que la mayor parte de los estudios se han centrado en dominios cognitivos clásicos como la memoria o la atención, mientras que áreas como la cognición social apenas han sido exploradas. De hecho, hasta la fecha solo se ha publicado un trabajo que analice el reconocimiento de expresiones faciales emocionales (REFE) en pacientes con MG (Lázaro et al., 2013).

Por ello, en los siguientes apartados se revisan los principales hallazgos de los tres estudios que conforman esta tesis, centrados en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales, la memoria y las funciones ejecutivas.

5.1.1 Reconocimiento de expresiones faciales emocionales en miastenia gravis

El *Estudio I* de la presente tesis aporta evidencias novedosas en esta línea, al mostrar que las personas con MG presentan un rendimiento inferior al de los controles sanos en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales (REFE) de las emociones “miedo”, “sorpresa”, “asco”, “felicidad” e “ira”.

Estos resultados refuerzan los hallazgos previos de Lázaro et al. (2013), quienes llevaron a cabo el primer estudio específico sobre el REFE en esta población. En dicho trabajo se evaluaron a 35 pacientes con MG y 36 controles sanos emparejados en características sociodemográficas. Para la evaluación de REFE emplearon el instrumento *FEEL Test (Test Facially Expressed Emotion Labelling*; Kessler et al., 2002), al igual que en el *Estudio I*, y se analizaron componentes de empatía mediante la escala *Interpersonal Reactivity Index (IRI)*. Los resultados mostraron que los pacientes con MG obtenían puntuaciones significativamente inferiores en el reconocimiento global de las expresiones faciales, especialmente en las emociones de “miedo” y “sorpresa”, además de presentar tiempos de reacción más lentos en casi todas las emociones (excepto en “asco”). Otro hallazgo relevante fue que los pacientes con MG mostraron niveles de empatía más bajos que los controles y que en ellos la empatía se relacionaba positivamente con la precisión en el reconocimiento de emociones como “ira” y “asco”.

Los resultados del *Estudio I* no solo confirman los hallazgos de Lázaro et al. (2013), sino que además añaden evidencias respecto al papel de los síntomas emocionales en una muestra más amplia, concretamente de 92 participantes (52 con MG). En particular, en el *Estudio I* se comprobó que las dificultades emocionales en MG no se

explican únicamente por la presencia de sintomatología ansioso-depresiva. La única emoción que se vio afectada por la ansiedad fue la emoción “ira”, donde se observó una relación significativa con niveles elevados de ansiedad.

Este hallazgo es consistente con la literatura en población general (Liao et al., 2017), en la que se ha demostrado que personas con mayor ansiedad tienden a reconocer con mayor precisión señales de amenaza, como la expresión facial “ira”. En este contexto, un análisis sistemático y metaanálisis que incluyó 21 estudios realizados a personas con trastornos de ansiedad social y/o trastorno de ansiedad generalizada frente a controles sanos, sugirió que en trastornos de ansiedad se presentan más dificultades en el reconocimiento de emociones con connotación negativa, sobre todo en las emociones “miedo” e “ira” (Baez et al., 2023). Estos resultados se explican a partir de los modelos cognitivos de la ansiedad social, que sostienen que las personas con trastornos de ansiedad presentan un sesgo negativo en la interpretación de información ambigua del entorno social (Beard y Amir, 2010; Yoon y Zinbarg, 2007) y un patrón de hipervigilancia en el procesamiento de información amenazante (Mogg y Bradley, 1998). Por lo tanto, esto podría explicar el reconocimiento más preciso de la emoción “ira” por parte de las personas con niveles más elevados de ansiedad en este estudio en coincidencia con lo que afirma Torro-Alves et al. (2016).

Más allá del REFE, el *Estudio I* también evaluó las habilidades de reconocimiento facial, partiendo de la hipótesis de que una correcta discriminación facial, es decir, una correcta identificación de los rasgos geométricos (proporción del rostro, características fisiognómicas concretas), es necesaria para procesar adecuadamente las emociones (Berneiser et al., 2014). Los resultados mostraron diferencias significativas en el reconocimiento facial entre el grupo clínico y control, con un desempeño inferior en los pacientes con MG. Además, los análisis de correlación mostraron una relación positiva

entre el reconocimiento facial y el REFE en las emociones de “felicidad” ($\rho = 0,302$; $p = 0,030$), “sorpresa” ($\rho = 0,299$; $p = 0,031$) e “ira” ($\rho = 0,301$; $p = 0,030$), aunque el porcentaje de varianza explicada en los modelos de regresión fue reducido (R^2 entre 0,078 y 0,11). Esto sugiere que algunas de las dificultades observadas en REFE podrían estar fundamentadas en alteraciones en el reconocimiento de rostros, indicando la existencia de mecanismos cognitivos compartidos entre ambos procesos.

Según la literatura previa, estas dificultades podrían relacionarse con alteraciones en la integración entre el procesamiento analítico (rasgos faciales concretos) y el procesamiento holístico (visión global del rostro) (Richler & Gauthier, 2014; Sergent 1986; Tversky & Krantz, 1969; Van Belle et al., 2010) En la MG, la afectación de la transmisión neuromuscular y la fatiga muscular podrían limitar la exploración visual, impidiendo un correcto análisis ocular que integre los rasgos individuales en una representación global del rostro (Richler & Gauthier, 2014; Van Belle et al., 2010). Para compensar esta falta de integración holística, los pacientes podrían centrarse en detalles aislados, lo que prolonga los tiempos de procesamiento (Fific y Townsend, 2010). Esto es consistente con los mayores tiempos de reacción (TR) observados tanto en el estudio de Lázaro et al. (2013) como en algunas emociones en el *Estudio I* por parte del grupo con MG.

Además, estudios previos han hallado alteraciones visuoespaciales más amplias en MG, incluyendo problemas en orientación espacial, memoria de trabajo visuoespacial y tareas de rotación mental (Kaltsatou et al., 2015; Zhou et al., 2024). La dificultad para reconocer un mismo rostro desde diferentes perspectivas, evaluada mediante la prueba *Test de Reconocimiento Facial de Benton* (BFRT), podría reflejar limitaciones en la manipulación e integración de información visuoespacial, afectando así al REFE.

Desde una perspectiva neuroanatómica, dichas alteraciones podrían relacionarse con la pérdida de sustancia gris observada en pacientes con MG en regiones como el giro fusiforme y el cíngulo (Klaus et al., 2022). Esto podría explicar, en parte, los déficits observados en las habilidades analizadas, dado el papel que tienen estas estructuras en REFE y reconocimiento facial. Sin embargo, la falta de información en este ámbito no permite descartar la alteración de otras áreas como la amígdala, la ínsula o el globo pálido, también relacionadas con el procesamiento emocional (Marcó-García et al., 2019; Wu et al., 2019; Xu et al., 2021). No obstante, hasta la fecha, esta relación no ha sido estudiada de manera específica en MG, lo que representa una línea prometedora para futuras investigaciones.

De forma paralela, estas dificultades no son exclusivas de la MG. En enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica, se han evidenciado déficits en tareas de memoria visual de rostros, mostrando dificultades en la discriminación de identidades faciales independientemente de la influencia motora de esta enfermedad (Pérez et al., 2020). Asimismo, en enfermedades autoinmunes que en ocasiones se comparan con la MG, como la esclerosis múltiple, la asociación entre deterioro cognitivo y peor rendimiento en REFE se mantiene incluso al controlar factores psicológicos o clínicos de la enfermedad (Parada-Fernández et al., 2015; Pfaff et al., 2021; Sever et al., 2024). En el caso de la MG, los resultados del presente estudio indican que los factores psicológicos tampoco explican por sí solos las dificultades observadas en el REFE ni en el reconocimiento facial.

No obstante, no puede descartarse la influencia de variables clínicas y neuropsiquiátricas, como la calidad deficiente del sueño (Feldmann et al., 2005), mayores niveles de fatiga (Paul et al., 2002) o el uso de fármacos (Ayres et al., 2020). Estos factores ya se han relacionado con alteraciones en distintos dominios cognitivos en MG, por lo

que podrían también influir en el procesamiento emocional. En el *Estudio II* se aborda con mayor detalle esta cuestión, examinando específicamente en qué medida dichas variables neuropsiquiátricas explican las alteraciones en memoria y atención. Aunque este análisis no incluye directamente el REFE, ofrece un marco útil para comprender cómo estos factores afectan de manera más amplia a los déficits cognitivos en MG (véase el apartado de discusión “Influencia de variables neuropsiquiátricas en la cognición”).

Por último, los déficits en REFE también pueden interpretarse desde teorías alternativas, como la de *embodied recognition*. Esta teoría plantea que la percepción emocional requiere de la participación del propio sistema sensoriomotor para simular internamente las expresiones observadas (Lenzoni et al., 2020; Varela et al., 2017). En línea con esta propuesta, estudios en enfermedades neurodegenerativas y neuromusculares, como la distrofia miotónica, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington o la distrofia muscular de Duchenne, han evidenciado la interacción entre déficits motores y reconocimiento emocional (García et al., 2024; Lenzoni et al., 2020; Marneweck et al., 2014; Trinkler et al., 2017). En el caso de la MG, se ha documentado una reducción en la ejecución de la expresión de emociones como “ira”, “miedo” y “felicidad” (Ruiter et al., 2023), lo que refuerza la hipótesis de que la alteración en la expresión corporal podría repercutir en la percepción emocional. Asimismo, síntomas característicos de la MG como la diplopía y la ptosis (Gilhus, 2016; Jaretzki et al., 2000) podrían haber limitado la precisión perceptiva en la tarea de REFE, particularmente en pacientes con MG ocular frente a aquellos con MG generalizada. Por tanto, de cara a futuras investigaciones, sería pertinente complementar las evaluaciones neuropsicológicas con técnicas objetivas, como la electromiografía (EMG) facial, que permite registrar la activación muscular sutil asociada a la simulación de expresiones, o el *eye-tracking*, que facilita el análisis de los patrones de exploración visual durante el

reconocimiento de rostros (Ruiter et al., 2023; Rutkowska et al., 2024; Seikavandi et al., 2025). La combinación de estas técnicas, podrían aportar evidencias más precisas sobre la interacción entre déficits motores, perceptivos y emocionales en la MG.

5.1.2 Memoria en miastenia gravis

Respecto a la memoria, los resultados del *Estudios II* y el *Estudio III* de la presente tesis confirmaron que la memoria verbal constituye una de las funciones cognitivas más alteradas en pacientes con MG.

En concreto, el *Estudio II*, mostró que las personas con MG presentan alteraciones cognitivas en memoria verbal inmediata y a largo plazo, en comparación con un grupo control sano emparejado por edad, sexo y nivel educativo.

Estos hallazgos se alinean con las conclusiones de un metaanálisis reciente (Zhou et al., 2021), que incluyó ocho estudios con 274 pacientes con MG y 211 controles sanos, encontrando un rendimiento significativamente inferior en memoria verbal inmediata y a largo plazo en el grupo clínico. De manera consistente, investigaciones previas ya habían reportado dificultades en memoria verbal desde los primeros estudios en MG (Ayres et al., 2020; Eizaguirre et al., 2017; Iwasaki et al., 1993; Paul et al., 2000, 2002; Tucker et al., 1988), y posteriormente se ha documentado que los déficits cognitivos podrían abarcar tanto memoria verbal como espacial (Bohbot et al., 1997; Davidov-Lustig et al., 1993). Investigaciones recientes también han identificado un patrón de alteración centrado en la codificación más que en la recuperación de información (Iacono et al., 2023). Por su parte, se ha propuesto que estas dificultades pueden estar relacionadas con disfunción prefrontal y talámica relacionada con el procesamiento mnésico (Zhou et al., 2024).

No obstante, el deterioro mnésico no parece explicarse únicamente por estas alteraciones neurobiológicas, sino que también podría estar modulado por variables

clínicas y neuropsiquiátricas, como la fatiga (Paul et al., 2002), la interrupción del sueño (Feldmann et al., 2005) o el uso de glucocorticoides (Ayres et al., 2020; Iacono et al., 2023). Asimismo, se ha planteado que los problemas de memoria podrían estar asociados a dificultades atencionales, moduladas a su vez por factores emocionales como la ansiedad y la depresión (Ayres et al., 2020; Eizaguirre et al., 2017; Iwasaki et al., 1993).

En esta línea, el análisis de regresión realizado en el *Estudio II* mostró que la atención sostenida y la concentración fueron los principales predictores del rendimiento en memoria. Esto coincide con la investigación neurológica que demuestra una estrecha relación entre atención y procesos de memoria, subrayando el papel crítico de la atención sostenida en la codificación de la información y la consolidación de la memoria (Schultz et al., 2018).

A partir de este descubrimiento, la fatiga física se relacionó indirectamente con déficits de memoria a través de su efecto negativo sobre la atención sostenida, lo que sugiere que los problemas de memoria podrían ser secundarios a alteraciones atencionales más que a un deterioro primario de la memoria. Estos resultados se alinean con la literatura previa en población general, que sugiere que la fatiga afecta al funcionamiento cognitivo principalmente interrumpiendo los procesos atencionales (Faber et al., 2012; Nieznański et al., 2020), y que las alteraciones de memoria pueden derivarse de déficits en los mecanismos atencionales y de aprendizaje, más que de una disfunción primaria de la memoria (Budson & Price, 2007; Corriveau et al., 2024; Tian et al., 2024).

Asimismo, en este estudio se observó que los pacientes bajo tratamiento con glucocorticoides, así como aquellos con múltiples fármacos para MG, mostraron un peor desempeño en tareas de memoria inmediata y a largo plazo, lo que respalda la hipótesis de que la carga farmacológica puede influir en el rendimiento cognitivo en MG (Ayres et al., 2020; Iacono et al., 2023).

En el *Estudio III* se reportaron resultados similares, tras la validación de la herramienta Tele-Neuropsicológica (TeleNP) lo que permitió comparar muestras más amplias y superar las limitaciones de los estudios presenciales con tamaños reducidos. En este contexto, en línea con los artículos previos los análisis comparativos entre la muestra clínica y el grupo control mostraron diferencias significativas en memoria verbal entre el grupo con MG y el grupo control, corroborando que la memoria verbal es un dominio que puede verse afectado en esta población (Iwasaki et al., 1990; Eizaguirre et al., 2017; Iacono et al., 2023).

En conjunto, los hallazgos de los *Estudios II* y *III* confirman que la memoria verbal constituye un dominio especialmente vulnerable en la MG. En esta línea, recientemente se ha sugerido que dichas dificultades podrían estar asociadas a actividad cerebral regional anormal y a cambios neurometabólicos que afectan áreas implicadas en memoria (Zhou et al., 2024). No obstante, se ha demostrado que en parte los factores clínicos y atencionales contribuyen a estas alteraciones, por lo que su influencia no puede descartarse.

5.1.3 Funciones ejecutivas en MG

En cuanto a las funciones ejecutivas, los resultados del *Estudio II* indican que los pacientes con MG presentan alteraciones específicas en funciones ejecutivas, especialmente en atención y concentración, en comparación con controles emparejados. En concreto, se observan déficits en atención sostenida y concentración (test D2), así como en atención selectiva (Stroop), mientras que la memoria de trabajo, la fluidez verbal y la velocidad de procesamiento no se vieron afectadas. Estos resultados coinciden con trabajos que han descrito alteraciones atencionales en MG (Paul et al., 2000, 2002; Eizaguirre et al., 2017), aunque difieren de otros que informan déficits en fluidez verbal y velocidad de procesamiento (Iacono et al., 2023). Cabe señalar que, en este último

trabajo, se empleó una muestra clínica de 52 personas con MG sin grupo control, lo que podría explicar en parte las discrepancias observadas.

En este contexto, el *Estudio III*, al validar la Tele-Neuropsicología (TeleNP) y permitir la comparación de un mayor número de participantes, afirmó que no existen diferencias significativas en memoria de trabajo ni en fluidez verbal entre los pacientes con MG y el grupo control.

Por otro lado, aunque algunos autores han sugerido que los déficits en el procesamiento visual, asociados a síntomas característicos de la enfermedad como la ptosis o la diplopía, podrían influir en el rendimiento en pruebas de atención (Sitek et al., 2009), en el *Estudio II* no se observó tal efecto.

Una posible explicación para este patrón específico es que la atención sostenida y la concentración requieren un esfuerzo cognitivo continuo pudiendo verse afectados en la MG debido a la fatiga muscular como se plantea en el *Estudio II*. En contraste, la fluidez verbal y la velocidad de procesamiento podrían mantenerse intactas porque dependen más de redes cognitivas automatizadas y menos de recursos sostenidos (Benítez y Bringas, 2011; Miller et al., 2016), lo que explicaría la ausencia de diferencias significativas en estos dominios observada en el *Estudio III*.

Finalmente, al igual que sucede con la memoria, se ha propuesto que las alteraciones atencionales podrían estar relacionadas no solo con la fatiga o con factores clínicos, sino también con actividad cerebral regional anormal y con cambios neurometabólicos que afectan áreas implicadas en la memoria y en procesos ejecutivos (Zhou et al., 2024). Este planteamiento ofrece un marco neurobiológico integrador que ayuda a comprender de manera más amplia los déficits cognitivos observados en la MG, tanto en la memoria como en la atención.

5.2 Influencia de variables neuropsiquiátricas en la cognición

En línea con hipótesis previas que atribuyen las alteraciones cognitivas en la MG a la fatiga (Paul et al., 2002), la mala calidad del sueño (Feldmann et al., 2005) y los síntomas emocionales (Ayres et al., 2020; Eizaguirre et al., 2017; Iwasaki et al., 1993), el *Estudio II* examinó con mayor detalle la influencia de estas variables neuropsiquiátricas.

En relación con la atención, los hallazgos destacan el papel significativo de la fatiga física y psicosocial en la concentración. El análisis de regresión mostró que la fatiga física (FSS) fue un predictor significativo del rendimiento en concentración. Esto coincide con investigaciones previas que identifican a la fatiga como un factor central que afecta el funcionamiento cognitivo en MG (Paul et al., 2002) y en otras condiciones (Cockshell & Mathias, 2010). Aunque la calidad del sueño también contribuyó al modelo, su efecto no fue estadísticamente significativo, lo que sugiere que la fatiga es un predictor más robusto de los déficits de concentración en esta población.

En el caso de la atención selectiva, los síntomas depresivos fueron identificados como un predictor negativo significativo, explicando una porción pequeña pero relevante de la varianza. Este hallazgo apoya la hipótesis propuesta por Iwasaki et al. (1993), que sugiere que los problemas de memoria en MG podrían ser secundarios a déficits atencionales derivados de alteraciones emocionales, como la depresión. Aunque la fatiga y la calidad del sueño no fueron significativas en este modelo, su contribución sugiere que podrían exacerbar las dificultades atencionales, aumentando las alteraciones cognitivas observadas en MG.

En cuanto al rendimiento en memoria, las variables atencionales, en particular la concentración, emergieron como los predictores más fuertes tanto de la memoria verbal inmediata como a largo plazo. Esto es consistente con investigaciones neurológicas que demuestran una estrecha relación entre los procesos de atención y memoria, destacando

el papel crítico de la atención sostenida en la codificación de información y la consolidación de la memoria (Schultz et al., 2018). A partir de esto, el estudio exploró si la concentración media la relación entre la fatiga y la memoria. Los resultados apoyaron esta hipótesis, demostrando que la fatiga física afecta la memoria de forma indirecta a través de su impacto negativo en la atención sostenida. Estos resultados coinciden con la literatura previa en población general, que sugiere que la fatiga afecta el funcionamiento cognitivo principalmente al alterar los procesos atencionales (Faber et al., 2012; Nieznański et al., 2020), y que las alteraciones de la memoria pueden surgir de déficits en los mecanismos de atención y aprendizaje, más que de una disfunción primaria de la memoria (Budson & Price, 2007; Corriveau et al., 2024; Tian et al., 2024).

Finalmente, el análisis de variables clínicas, incluyendo duración de la enfermedad, tipo de anticuerpo, timectomía y clasificación MGFA, no reveló asociaciones significativas con el rendimiento cognitivo. Sin embargo, el tratamiento farmacológico sí mostró efectos relevantes. Específicamente, los pacientes que recibían tratamiento con glucocorticoides tuvieron un rendimiento consistentemente peor en la memoria verbal a corto plazo, y aquellos que recibían un mayor número de medicamentos concomitantes mostraron un rendimiento más bajo en memoria inmediata y diferida, fluidez semántica y tareas de atención. Además, un uso prolongado de glucocorticoides se asoció con menor fluidez verbal y reducción en la concentración. Estos hallazgos sugieren que la carga farmacológica, en particular el uso de glucocorticoides, puede contribuir al deterioro cognitivo en la MG (Ayres et al., 2020; Iacono et al., 2023).

Estos resultados subrayan que las alteraciones cognitivas en la MG no dependen exclusivamente de la disfunción neuromuscular, sino que también pueden estar moduladas por factores neuropsiquiátricos, como la fatiga, los síntomas de ansiedad y depresión, la calidad del sueño, así como por las características del tratamiento

farmacológico, como se había propuesto en estudios previos (Ayres et al., 2020; Eizaguirre et al., 2017; Feldmann et al., 2005; Iacono et al., 2023; Iwasaki et al., 1993).

Por otra parte, en el *Estudio III* se observó que la memoria verbal continúa afectada incluso al controlar variables como mala calidad del sueño, fatiga y síntomas ansioso-depresivos (Ayres et al., 2020; Iacono et al., 2023; Jordan et al., 2017). Al igual que en el *Estudio II*, estas covariables no parecen explicar por completo los déficits de memoria, que resultan estar más específicamente relacionados con dificultades en atención selectiva y concentración, según los análisis realizados.

Una explicación que se ha planteado un mecanismo neurobiológico que podría influir en estos déficits. Concretamente la disfunción colinérgica. La acetilcolina desempeña un papel central en los circuitos de atención y memoria, y su alteración, por ejemplo, a través del bloqueo de receptores nicotínicos, podría ser un factor primario del deterioro cognitivo en MG. No obstante, este déficit es distinto al observado en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, donde existe una pérdida progresiva y estructural de neuronas colinérgicas; en la MG, la afectación se limita a los receptores periféricos de acetilcolina, lo que implica que los mecanismos y la severidad del deterioro cognitivo difieren entre ambas patologías (Chen et al., 2022; Huang et al., 2022; Morales-Casado et al., 2024). Por ello, sería importante continuar investigando en esta línea para esclarecer los mecanismos subyacentes y sus implicaciones clínicas.

Por tanto, y observando conjuntamente los resultados de los *Estudios II y III*, se puede concluir que, aunque las variables neuropsiquiátricas pueden influir en la memoria, las dificultades observadas se deben principalmente a alteraciones en la atención. Esto sugiere que una parte importante de los déficits de memoria en MG podrían ser, en gran medida, secundarios a problemas atencionales más que a un deterioro primario de la función de memoria.

5.3 Viabilidad de la Tele-Neuropsicología en la evaluación de miastenia gravis

El *Estudio III* amplía y complementa los hallazgos anteriores al evaluar la viabilidad de la Tele-Neuropsicología (TeleNP) como alternativa a la evaluación presencial tradicional (C-C).

Hasta el momento, los estudios que han evaluado la función cognitiva en pacientes con miastenia gravis (MG) presentaban varias limitaciones metodológicas, principalmente relacionadas con el tamaño de la muestra y la disponibilidad de grupos control. La mayoría de los trabajos incluyen menos de 40 pacientes y, cuando se incluyen controles, a veces son individuos con otras enfermedades (Davidov-Lustig et al., 1993; Paradis et al., 1994). Solo algunos estudios recientes superan los 50 participantes (Marra et al., 2009; Iacono et al., 2023), lo que resalta la necesidad de investigaciones con muestras más amplias. Por ello, el *Estudio III* se plantea como una oportunidad para comprobar la eficacia de la Tele NP en pacientes con MG, permitiendo al mismo tiempo realizar un estudio neuropsicológico con mayor número de participantes.

Los resultados de este estudio mostraron que, en pruebas de memoria y fluidez verbal, no se observaron diferencias significativas entre las modalidades TeleNP y C-C, lo que respalda la validez y factibilidad del formato remoto para la evaluación neuropsicológica de personas con MG. Estos hallazgos van en línea con investigaciones previas en poblaciones clínicas y generales, que han demostrado la equivalencia del desempeño cognitivo entre modalidades online y presencial, especialmente en tareas verbales (Cullum et al., 2014; Fox-Fuller et al., 2022; Gnassounou et al., 2022; Marra et al., 2020; Rizzi et al., 2023).

Asimismo, el *Estudio III* confirmó un menor rendimiento en memoria verbal en los pacientes con MG en comparación con los controles sanos, independientemente de la modalidad de evaluación y tras controlar por variables clínicas y neuropsiquiátricas

relevantes, como la fatiga, la calidad del sueño, la ansiedad y la depresión. Estos resultados son consistentes con la literatura previa, que han identificado déficits en memoria verbal en personas con MG (Eizaguirre et al., 2017; Iwasaki et al., 1993; Iacono et al., 2023; Klaus et al., 2022; Ayres et al., 2020; Jordan et al., 2017). Estos hallazgos amplían las observaciones iniciales de Budson y Price (2007) y Corriveau et al. (2024), y son consistentes con los resultados del *Estudio II* de esta tesis, al sugerir que los déficits de memoria en MG podrían no derivar de una disfunción primaria en la memoria, sino más bien de un fallo en procesos atencionales y de aprendizaje, especialmente bajo condiciones de fatiga.

En consecuencia, este estudio, realizado con una muestra más amplia de pacientes con MG y controles sanos, ayuda a superar las limitaciones muestrales de investigaciones previas y contribuye a la búsqueda de métodos de evaluación más accesibles. Además, resulta una alternativa sostenible, tanto en términos sanitarios y económicos, al optimizar recursos y reducir costes, como sociales y ambientales, al mejorar la accesibilidad y disminuir la necesidad de desplazamiento (Mejía et al., 2025).

5.4 Limitaciones y futuras líneas de investigación

A pesar de los hallazgos obtenidos en los tres estudios que componen esta tesis, los resultados deben interpretarse teniendo en cuenta ciertas limitaciones metodológicas y contextuales, propias de la investigación en enfermedades raras como la MG.

En primer lugar, uno de los desafíos recurrentes en los tres estudios ha sido el tamaño de muestra. La baja prevalencia de MG dificulta la captación de un número elevado de participantes, lo que condiciona la generalización de los resultados y puede limitar la potencia estadística, dificultando la detección de diferencias sutiles en el rendimiento cognitivo. Esta situación se observa también en estudios previos, muchos de los cuales no superan los 40 participantes con MG (Iwasaki et al., 1990; Hamed et al.,

2014; Paradis et al., 1994) o carecen de grupo control (Ayres et al., 2020; Iacono et al., 2023)

Otra limitación relevante del *Estudio I* fue la ausencia de un control exhaustivo de variables clínicas específicas, como el tipo de anticuerpos, la presencia de síntomas que interfieran en las pruebas o la descripción detallada de la medicación (dosis y duración de los corticoides y otros fármacos) lo que permitiría un análisis más preciso de sus efectos sobre el desempeño neuropsicológico. Estos factores pueden influir diferencialmente en la sintomatología de la MG y afectar al rendimiento cognitivo, por lo que sería recomendable incluirlos en futuras investigaciones.

Además, el uso de tareas centradas en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales estáticas podría no reflejar completamente las dificultades reales en el reconocimiento emocional, que en la vida cotidiana suelen involucrar estímulos dinámicos y contextuales. Para abordar esta limitación, investigaciones futuras podrían incorporar tareas más ecológicas, basadas en videos interactivos con movimiento, que reproduzcan escenarios sociales más cercanos a la experiencia diaria de los pacientes.

La escasez de estudios previos sobre reconocimiento emocional en MG también ha limitado la comparación y profundización de estos resultados. Esta limitación podría abordarse mediante el desarrollo de baterías estandarizadas específicas para esta población, lo que permitiría analizar con mayor detalle todos los dominios afectados en las personas con MG.

En relación con el *Estudio II*, es importante señalar que su diseño transversal impide establecer relaciones causales firmes entre el tratamiento farmacológico, las variables neuropsiquiátricas (fatiga, ansiedad, depresión, calidad del sueño) y las alteraciones cognitivas observadas. Además, la heterogeneidad en las pruebas neuropsicológicas empleadas en la literatura dificulta la comparación directa con otros

estudios previos. Tampoco se contó con datos de neuroimagen funcional o estructural, lo que impidió explorar posibles correlatos cerebrales de las disfunciones cognitivas identificadas. Por ello, futuras investigaciones deberían plantear diseños longitudinales con muestras más amplias, incorporar biomarcadores neuroinflamatorios y realizar estudios de neuroimagen para profundizar en los mecanismos cerebrales implicados en las dificultades atencionales y de memoria en MG.

Respecto al *Estudio III*, aunque se observó una equivalencia general entre la evaluación presencial y TeleNP en tareas verbales, es necesario considerar algunas limitaciones adicionales. Por un lado, la modalidad remota implica que los participantes dispongan de dispositivos adecuados, acceso a internet de calidad y competencias digitales mínimas. Aunque no se reportó una disminución significativa en la participación por estos motivos, es posible que personas con menos recursos o menor familiaridad tecnológica hayan optado por no participar, afectando potencialmente la representatividad de la muestra. Por ello, se sugiere que en estudios futuros se implementen estrategias para reducir estas barreras, como proporcionar soporte técnico o considerar alternativas de recolección de datos. Además, sería útil incorporar cuestionarios post-evaluación para recoger información sobre dificultades técnicas, experiencia con el formato remoto y percepción de accesibilidad.

Otra limitación fue la falta de un diseño test-retest, que hubiera permitido evaluar la estabilidad temporal de los resultados y reforzar la validez de las medidas empleadas. Sería recomendable que futuras investigaciones adopten diseños factoriales que exploren estas posibles interacciones.

Finalmente, cabe destacar que el protocolo de TeleNP utilizado se centró exclusivamente en pruebas de tipo verbal, lo que facilita la administración remota, pero limita la evaluación de otros dominios cognitivos. La literatura reciente ha validado

pruebas no verbales adaptadas al formato online (Cullum et al., 2014; Gnassounou et al., 2022), por lo que sería conveniente incorporar tareas visuoespaciales, de velocidad de procesamiento o funciones ejecutivas no verbales en futuras investigaciones. Esto permitiría una evaluación más integral del funcionamiento cognitivo en MG.

A pesar de las limitaciones metodológicas señaladas, como el tamaño de muestra, la ausencia de un diseño longitudinal o la falta de control de algunas variables clínicas específicas, esta tesis contribuye de manera significativa al conocimiento del perfil neurocognitivo de la MG y propone líneas claras para futuras investigaciones. A través de los tres estudios que componen este trabajo, se destacan tres hallazgos principales: en primer lugar, las personas con MG presentan alteraciones específicas en la cognición social, particularmente en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales (REFE), dificultades que no se explican únicamente por factores emocionales o neuropsiquiátricos; en segundo lugar, la memoria verbal emerge como un dominio especialmente vulnerable, donde los déficits parecen ser principalmente secundarios a dificultades atencionales y modulados por factores clínicos y farmacológicos, como la fatiga y el uso de glucocorticoides; y en tercer lugar, la TeleNP se confirma como una herramienta válida y factible para evaluar funciones cognitivas en MG, capaz de superar barreras geográficas y funcionales y de facilitar el acceso a muestras más amplias.

En resumen, los resultados obtenidos refuerzan la importancia de un enfoque multidimensional en la evaluación de la MG, integrando aspectos motores, cognitivos, emocionales y farmacológicos. Este enfoque permitirá mejorar la comprensión global de la enfermedad, optimizar los procesos de diagnóstico y seguimiento, y promover estrategias de intervención más personalizadas, que contemplen tanto la calidad de vida como el funcionamiento cognitivo de las personas con MG.

VI. Conclusions/Conclusiones

6. Conclusions

The main conclusions derived from the three empirical studies that comprise this thesis on myasthenia gravis (MG) are as follows:

- Individuals with MG show significantly lower performance than healthy controls in the recognition of emotional facial expressions (REFE). Moreover, deficits in REFE are associated with impairments in facial recognition.
- In the adult population, MG may be accompanied by cognitive deficits, particularly affecting verbal memory and attention. Working memory, verbal fluency, and processing speed remain relatively preserved.
- Attention is identified as a mediator in the relationship between fatigue and verbal memory, indicating that the observed memory deficits do not stem solely from a primary memory dysfunction, but from the interaction with attentional impairments potentiated by emotional factors and fatigue.
- The use of glucocorticoids and multiple medications is associated with poorer performance in verbal memory, attention, and semantic fluency. These findings highlight that, in addition to the disease itself, pharmacological load may contribute substantially to cognitive impairment in MG patients, underscoring the need to consider treatment effects in neuropsychological assessment.
- Remote neuropsychological assessment is valid for verbal tasks, although limitations are observed in evaluating working memory through online testing. This underscores the need to continue developing and validating Tele-Neuropsychology (TeleNP) tools to ensure their reliability and applicability in patients with MG.

6. Conclusiones

A continuación, se presentan las principales conclusiones extraídas a partir de los tres estudios empíricos que conforman la tesis sobre miastenia gravis (MG):

- Las personas con MG presentan un rendimiento significativamente inferior al de controles sanos en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales (REFE). Además, los déficits en REFE se vinculan con alteraciones en el reconocimiento facial.
- La MG en población adulta podría cursar con un déficit cognitivo, afectando especialmente a la memoria verbal y a la atención. La memoria de trabajo, la fluidez verbal y la velocidad de procesamiento se mantienen preservadas.
- La atención se identifica como mediadora de la relación entre fatiga y memoria verbal, indicando que los déficits de memoria observados no provienen únicamente de una disfunción primaria de la memoria, sino de la interacción con alteraciones atencionales incrementadas por factores emocionales y de fatiga.
- El uso de glucocorticoides y el uso de múltiples fármacos se asocian con un peor rendimiento en memoria verbal, atención y fluidez semántica. Estos hallazgos destacan que, además de la enfermedad en sí, la carga farmacológica puede contribuir de manera significativa al deterioro cognitivo en pacientes con MG, reforzando la necesidad de considerar los efectos de los tratamientos en la evaluación neuropsicológica.
- La modalidad de evaluación neuropsicológica remota es válida para las pruebas verbales, aunque se evidencian limitaciones en la evaluación de la memoria de trabajo mediante la evaluación online. Esto implica la necesidad de continuar trabajando y validando las herramientas de Tele-Neuropsicología (TeleNP) para garantizar su fiabilidad y aplicabilidad en pacientes con MG.

Referencias

Referencias

- Aguirre, F., & Villa, A. M. (2020). Myasthenia gravis. Register of 190 cases in a single center. *Medicina*, 80(1), 10-16.
- Alegre-Ituarte, V., Hernández-Cerdá, J., & Albert-Fort, M. (2022). Miastenia gravis ocular y timoma. *Iberoamerican Journal of Medicine*, 4(4), 261-263.
<https://dx.doi.org/10.53986/ibjm.2022.0035>
- Alhaidar, M. K., Abumurad, S., Soliven, B., & Rezanía, K. (2022). Current treatment of myasthenia gravis. *Journal of clinical medicine*, 11(6), 1597.
<https://doi.org/10.3390/jcm11061597>
- Aljaafari, D., & Ishaque, N. (2022). Thymectomy in myasthenia gravis: a narrative review. *Saudi journal of medicine & medical sciences*, 10(2), 97-104.
https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_80_22
- Álvarez-Velasco, R., Gutiérrez-Gutiérrez, G., Trujillo, J. C., Martínez, E., Segovia, S., Arribas-Velasco, M., Fernández, G., Paradas, C., Vélez-Gómez, B., Casanovas, C., Nedkova, V., Guerrero-Sola, A., Ramos-Fransi, A., Martínez-Piñeiro, A., Pardo, J., Sevilla, T., Gómez-Caravaca, M. T., López de Munain, A., Jericó, I., Pelayo-Negro, A. L., ... Cortés-Vicente, E. (2021). Clinical characteristics and outcomes of thymoma-associated myasthenia gravis. *European journal of neurology*, 28(6), 2083-2091. <https://doi.org/10.1111/ene.14820>
- Amayra, I., BARGUES, G., García-Sanchoyerto, M., Larrosa, M., & Rojas-Marcos, Í. (2024). *Guía de recomendaciones prácticas en Enfermería: Miastenia Gravis*. Fontán Vinagre, G., & Larrosa Domínguez, M. (Coords.). Madrid: IM&C.
- Amayra, I., Jometón, A., Berrocoso, S., Martínez, O., Juliá, L., Martín, N., Lázaro, E., López-Paz, J. F., Pérez, M., García, M., et al. (2017). *Guía psicosocial de la miastenia gravis y congénita*. Asociación de Miastenia de España (AMES).

- Amayra, I., López-Paz, J. F., & Lázaro, E. (Eds.). (2014). *Enfermedades neuromusculares: Bases para la intervención*. Universidad de Deusto.
- American Psychological Association [APA] (2013). Guidelines for the practice of telepsychology. *American Psychologist*, 68(9), 791-800.
<https://doi.org/10.1037/a0035001>
- Antonini, G., Habetswallner, F., Inghilleri, M., Mantegazza, R., Rodolico, C., Saccà, F., Sgarzi, M., de Ruyck, F., Paci, S., Phillips, G., Crippa, L., Veronesi, C., Perrone, V. & Degli Esposti, L. (2023). Real world study on prevalence, treatment and economic burden of myasthenia gravis in Italy. *Heliyon*, 9(6).
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16367>
- Aragonès, J. M., Altimiras, J., Roura, P., Alonso, F., Bufill, E., Munmany, A., Alfonso, S., & Illa, I. (2017). Prevalence of myasthenia gravis in the Catalan county of Osona. *Neurología (English Edition)*, 32(1), 1-5.
<https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2014.09.010>
- Artiola i Fortuny, L., Heaton, R. K., Hermosillo Romo, D., & Pardee III, R. E. (2000). *Manual de normas y procedimientos para la batería neuropsicológica en español*. Taylor & Francis Group.
- Avidan, N., Le Panse, R., Berrih-Aknin, S., & Miller, A. (2014). Genetic basis of myasthenia gravis—a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 52, 146-153. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.001>
- Ayres, A., Winckler, P. B., Jacinto-Scudeiro, L. A., Rech, R. S., Jotz, G. P., & Olchik, M. R. (2020). Cognitive performance in patients with myasthenia gravis: An association with glucocorticosteroid use and depression. *Dementia & Neuropsychologia*, 14(03), 315-323. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030013>

- Baez, S., Tangarife, M. A., Davila-Mejia, G., Trujillo-Güiza, M., & Forero, D. A. (2023). Performance in emotion recognition and theory of mind tasks in social anxiety and generalized anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry, 14*, 1192683.
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1192683>
- Bardhan, M., Dogra, H., & Samanta, D. (2020). Neonatal myasthenia gravis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Bartel, P. R., & Lotz, B. P. (1995). Neuropsychological test performance and affect in myasthenia gravis. *Acta neurologica scandinavica, 91*(4), 266-270.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb07002.x>
- Bashshur, R. L., Shannon, G. W., Tejasvi, T., Kvedar, J. C., & Gates, M. (2015). The empirical foundations of tele dermatology: a review of the research evidence. *Telemedicine and e-Health, 21*(12), 953-979.
<https://doi.org/10.1089/tmj.2015.0146>
- Baztán, J. J., Pérez del Molino, J., Alarcón, T., San Cristóbal, E., Izquierdo, G., & Manzarbeitia, J. (1993). Índice de Barthel: instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular. *Revista Española de Geriatría y Gerontología, 28*(1), 32-40.
- Beard, C., & Amir, N. (2010). Negative interpretation bias mediates the effect of social anxiety on state anxiety. *Cognitive therapy and research, 34*(3), 292-296.
<https://doi.org/10.1007/s10608-009-9258-6>
- Benítez, Y. R., & Bringas, M. D. (2011). Efecto Stroop y sus limitaciones ejecutivas en la práctica neuropsicológica infantil. *Cuadernos de neuropsicología, 5*(2), 164-172.

- Benton, A. L., & Hamsher, K. (1978). Multilingual aphasia examination manual. *Iowa City: University of Iowa.*
- Benton, A. L., Sivan, A. B., Hamsher, K. D. S., Varney, N. R., & Spreen, O. (1983). *Facial recognition: Stimulus and multiple choice pictures: Contributions to neuropsychological assessment.* Oxford University Press, Incorporated.
- Benton, A. L., Sivan, A. B., Hamsher, K. D. S., Varney, N. R., & Spreen, O. (1994). *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual.* 2nd ed. New York: Oxford University Press.
- Berneiser, J., Wendt, J., Grothe, M., Kessler, C., Hamm, A. O., & Dressel, A. (2014). Impaired recognition of emotional facial expressions in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 3(4), 482-488.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2014.02.001>
- Bilder, R. M., Postal, K. S., Barisa, M., Aase, D. M., Cullum, C. M., Gillaspay, S. R., Harder L., Kanter, G., Lanca, M., Lechuga, D. M., Morgan, J. M., Most, R., Puente, A. E., Salinas, C. M., & Woodhouse, J. (2020). Inter Organizational practice committee recommendations/guidance for teleneuropsychology (teleNP) in response to the COVID-19 pandemic. *The Clinical Neuropsychologist*, 34(7-8), 1314-1334. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1767214>
- Blum, S., Lee, D., Gillis, D., McEniery, D. F., Reddel, S., & McCombe, P. (2015). Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *Journal of Clinical Neuroscience*, 22(7), 1164–1169.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.01.022>
- Bogdan, A., Barnett, C., Ali, A., AlQwaifly, M., Abraham, A., Mannan, S., Ng, E., & Bril, V. (2020). Chronic stress, depression and personality type in patients with

- myasthenia gravis. *European Journal of Neurology*, 27(1), 204-209.
<https://doi.org/10.1111/ene.14057>
- Bohbot, V. D., Jech, R., Bureš, J., Nadel, L., & Růžička, E. (1997). Spatial and nonspatial memory involvement in myasthenia gravis. *Journal of neurology*, 244(8), 529-532. <https://doi.org/10.1007/s004150050139>
- Bravo-Iñiguez, C. E., & Jaklitsch, M. T. (2016). Thymectomy for myasthenia gravis: What we know and what we don't. *Journal of Thoracic Disease*, 8(11), 3003.
<https://doi.org/10.21037/jtd.2016.11.88>
- Brearly, T. W., Shura, R. D., Martindale, S. L., Lazowski, R. A., Luxton, D. D., Shenal, B. V., & Rowland, J. A. (2017). Neuropsychological test administration by videoconference: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology review*, 27(2), 174-186. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9349-1>
- Brickenkamp, R., & Zilmer, E. (1998). *d2 Test of Attention (d2)*. APA PsycTests.
<https://doi.org/10.1037/t03299-000>
- Bubuioc, A. M., Kudebayeva, A., Turuspekova, S., Lisnic, V., & Leone, M. A. (2021). The epidemiology of myasthenia gravis. *Journal of medicine and life*, 14(1), 7.
<https://doi.org/10.25122/jml-2020-0145>
- Budson, A. E., & Price, B. H. (2007). Memory dysfunction in neurological practice. *Practical neurology*, 7(1), 42-47.
- Bulbena A., Berrios G. E. & De Larrinoa P. F. (2000) *Medición clínica en psiquiatría y psicología*.
- Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, 28(2), 193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)

- Carotenuto, A., Rea, R., Traini, E., Ricci, G., Fasanaro, A. M., & Amenta, F. (2018). Cognitive assessment of patients with Alzheimer's disease by telemedicine: pilot study. *JMIR mental health*, 5(2), e8097. <https://doi.org/10.2196/mental.8097>
- Carotenuto, A., Traini, E., Fasanaro, A. M., Battineni, G., & Amenta, F. (2021). Tele-neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Journal of personalized medicine*, 11(8), 688. <https://doi.org/10.3390/jpm11080688>
- Castro-Suarez, S., Caparó-Zamalloa, C., & Meza-Vega, M. (2017). Actualización en miastenia gravis: An update. *Revista de Neuro-Psiquiatria*, 80(4), 247-260. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rnp.v80i4.3239>
- Cavalcante, P., Le Panse, R., Berrih-aknin, S., Maggi, L., Antozzi, C., Baggi, F., Bernasconi, P., & Mantegazza, R. (2011). The thymus in myasthenia gravis: site of "innate autoimmunity"? *Muscle & nerve*, 44(4), 467-484. <https://doi.org/10.1002/mus.22103>
- Chen, F. H., Hartman, A. L., Letinturier, M. C. V., Antoniadou, V., Baynam, G., Bloom, L., Crimi, M., Della Rocca, M. G., Didato, G., Douzgou Houge, S., Jonker, A., Kawome, M., Mueller, F., O'Brien, J., Puri, R. D., Ryan, N., Thong, M.-K., Tumienè, B., & Parisi, M. A. (2024). Telehealth for rare disease care, research, and education across the globe: A review of the literature by the IRDiRC telehealth task force. *European Journal of Medical Genetics*, 72, 104977. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2024.104977>
- Chen, Z. R., Huang, J. B., Yang, S. L., & Hong, F. F. (2022). Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease. *Molecules*, 27(6), 1816. <https://doi.org/10.3390/molecules27061816>
- Chiang, L. M., Darras, B. T., & Kang, P. B. (2009). Juvenile myasthenia gravis. *Muscle & nerve*, 39(4), 423-431. <https://doi.org/10.1002/mus.21195>

- Christodoulou, G., Gennings, C., Hupf, J., Factor-Litvak, P., Murphy, J., Goetz, R. R., & Mitsumoto, H. (2016). Telephone based cognitive-behavioral screening for frontotemporal changes in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 17(7-8), 482-488. <https://doi.org/10.3109/21678421.2016.1173703>
- Ciriaco, M., Ventrice, P., Russo, G., Scicchitano, M., Mazzitello, G., Scicchitano, F., & Russo, E. (2013). Corticosteroid-related central nervous system side effects. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 4(1_suppl), S94-S98. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.120975>
- Conti-Fine, B. M., Milani, M., & Kaminski, H. J. (2006). Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of clinical investigation*, 116(11), 2843-2854. <https://doi.org/10.1172/JCI29894>
- Corriveau, A., Chao, A. F., de Bettencourt, M. T., & Rosenberg, M. D. (2024). Recognition memory fluctuates with sustained attention regardless of task relevance. *Psychonomic Bulletin & Review*, 1-15. <https://doi.org/10.3758/s13423-024-02560-x>
- Cortés-Vicente, E., Borsi, A. J., Gary, C., Noel, W. G., Lee, J. M., Karmous, W., Zhang, Q., Gandhi, K. H., Batista, A. E., DeCourcy, J. J., Barlow, S. G., Biriija, S. L., & Gibson, G. A. (2024). The impact of diagnosis delay on European patients with generalised myasthenia gravis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 11(9), 2254-2267. <https://doi.org/10.1002/acn3.52122>
- Cribbs, K. A., Blackmore, L. T., Banks, A. R., Kim, D. S., & Lahue, B. J. (2025). Capturing Real-World Rare Disease Patient Journeys: Are Current Methodologies Sufficient for Informed Healthcare Decisions?. *Journal of*

Evaluation in Clinical Practice, 31(1), e70010.

<https://doi.org/10.1111/jep.70010>

Cron, M. A., Maillard, S., Villegas, J., Truffault, F., Sudres, M., Dragin, N., Berrih-Aknin, S., & Le Panse, R. (2018). Thymus involvement in early-onset myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1412(1), 137-145. <https://doi.org/10.1111/nyas.13519>

Cullum, C. M., Weiner, M. F., Gehrman, H. R., & Hynan, L. S. (2006). Feasibility of telecognitive assessment in dementia. *Assessment*, 13(4), 385-390. <https://doi.org/10.1177/1073191106289065>

Darkins, A. W., & Cary, M. A. (2000). *Telemedicine and telehealth: principles, policies, performances and pitfalls*. Springer publishing company.

Davidov-Lustig, M., Strich, V. K., Kaplan-Dinur, A., & Steiner, I. (1993). Correspondence: Memory Abnormalities in Myasthenia Gravis: Possible Fatigue of Central Nervous System Cholinergic Circuits. *Autoimmunity*, 14(1), 85-86. <https://doi.org/10.3109/08916939309077361>

Dede, Y., Koskderelioglu, A., & Gedizlioglu, M. (2025). Sleep-related Quality of Life in Patients with Myasthenia Gravis. *Neurological Sciences and Neurophysiology*, 42(1), 7-13. https://doi.org/10.4103/nsn.nsn_126_24

Deymeer, F. (2020). History of myasthenia gravis revisited. *Archives of Neuropsychiatry*, 58(2), 154. <https://doi.org/10.29399/npa.27315>

Drachman, D. B., & Amato, A. A. (2017). Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. In S. L. Hauser & S. Josephson (Eds.), *Harrison's neurology in clinical medicine* (4th ed.). McGraw-Hill Education.

- Dresser, L., Wlodarski, R., Rezania, K., & Soliven, B. (2021). Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *Journal of clinical medicine*, 10(11), 2235. <https://doi.org/10.3390/jcm10112235>
- Eizaguirre, M. B., Aguirre, F., Yastremiz, C., Vanotti, S., & Villa, A. (2017). Rendimiento neuropsicológico en pacientes con miastenia gravis. *MEDICINA (Buenos Aires)*, 77(2), 117-120.
- Engel, A. G. (2018). Congenital myasthenic syndromes in 2018. *Current neurology and neuroscience reports*, 18(8), 46. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0852-4>
- Engel, A. G. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 196, 129–136. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
- Eysenbach, G. (2001). What is e-health?. *Journal of medical Internet research*, 3(2), e833. <https://doi.org/10.2196/jmir.3.2.e20>
- Faber, L. G., Maurits, N. M., & Lorist, M. M. (2012). Mental fatigue affects visual selective attention. *PloS one*, 7(10), e48073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048073>
- Fan, L., Ma, S., Yang, Y., Yan, Z., Li, J., & Li, Z. (2019). Clinical differences of early and late-onset myasthenia gravis in 985 patients. *Neurological research*, 41(1), 45-51. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1525121>
- Fang, W., Li, Y., Mo, R., Wang, J., Qiu, L., Ou, C., Lin, Z., Huang, Z., Feng, H., He, X., Wang, W., Xu, P., Wang, L., Ran, H., & Liu, W. (2020). Hospital and healthcare insurance system record-based epidemiological study of myasthenia gravis in southern and northern China. *Neurological Sciences*, 41(5), 1211-1223. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04146-1>

- Feldmann, R., Kiefer, R., Wiegard, U., Evers, S., & Weglage, J. (2005). Intelligence, attention, and memory in patients with myasthenia gravis. *Der Nervenarzt*, 76(8), 960-962. <https://doi.org/10.1007/s00115-005-1877-x>
- Feng, X., Song, Z., Wu, M., Liu, Y., Luo, S., Zhao, C., & Zhang, W. (2021). Efficacy and safety of immunotherapies in refractory myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 12, 725700. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.725700>
- Fifić, M., & Townsend, J. T. (2010). Information-processing alternatives to holistic perception: identifying the mechanisms of secondary-level holism within a categorization paradigm. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 36(5), 1290. <https://doi.org/10.1037/a0020123>
- Finsterer, J. (2019). Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet journal of rare diseases*, 14(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1025-5>
- Fletcher, T. L., Hogan, J. B., Keegan, F., Davis, M. L., Wassef, M., Day, S., & Lindsay, J. A. (2018). Recent advances in delivering mental health treatment via video to home. *Current psychiatry reports*, 20, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0922-y>
- García, I., Martínez, O., Amayra, I., Salgueiro, M., Rodríguez, A. A., & López-Paz, J. F. (2024a). Effects of a neuropsychosocial teleassistance intervention on social cognition and health-related quality of life of pediatric patients with neuromuscular diseases. *Journal of Pediatric Psychology*, 49(8), 525-535. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsae013>
- García, I., Martínez, O., López-Paz, J. F., García, M., Espinosa-Blanco, P., Rodríguez, A. A., Pallarès-Sastre, M., Ruiz de LAzcano, A., & Amayra, I. (2024b). Social cognition in DMD and BMD dystrophinopathies: a cross-sectional preliminary

study. *The Clinical Neuropsychologist*, 38(1), 219-234.

<https://doi.org/10.1080/13854046.2023.2202332>

García-Estévez, D. A., Fraga-Bau, A., García-Sobrino, T., Mederer-Hengstl, S., & Pardo-Fernández, J. (2023). Epidemiología de la miastenia grave en la península ibérica y Latinoamérica. *Revista de neurología*, 76(2), 59.

<https://doi.org/10.33588/rn.7602.2021201>

García-Estévez, D. A., López-Díaz, L.M., Pardo-Parrado, M., Pérez-Lorenzo, G., Sabbagh-Casado, N. A., Arteché, G., & Rodríguez-Gómez, D. (2023). Epidemiología de la miastenia gravis en la provincia de Ourense (Galicia, noroeste de España). *Neurología*, 38(2), 75-81.

<https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.06.013>

García-Sanchoyerto, M., Amayra, I., Ruiz de Lazcano, A., Rodríguez, A. A., Anguiano, S., & Salgueiro, M. (2024). Clinical and Psychological Disturbances of Myasthenia Gravis: How Anxiety, Sleep Quality, and Thymectomy Interact. *Psychology International*, 6(4), 977-985.

<https://doi.org/10.3390/psycholint6040061>

Gilhus, N. E. (2009). Autoimmune myasthenia gravis. *Expert review of neurotherapeutics*, 9(3), 351-358. <https://doi.org/10.1586/14737175.9.3.351>

Gilhus, N. E. (2012). Myasthenia and the neuromuscular junction. *Current opinion in neurology*, 25(5), 523-529. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283572588>

Gilhus, N. E. (2016). Myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine*, 375(26), 2570–2581. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1602678>

Gilhus, N. E. (2019). Myasthenia Gravis and Other Immune-Mediated Disorders of the Neuromuscular Junction. *Neuroimmune Diseases: From Cells to the Living Brain*, 765-785. https://doi.org/10.1007/978-3-030-19515-1_26

- Gilhus, N. E. (2024). Myasthenia Gravis and Other Immune-Mediated Disorders of the Neuromuscular Junction. In Mitoma, H., Manto, M. (eds) *Neuroimmune Diseases*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-60006-7_26
- Gilhus, N. E., & Verschuuren, J. J. (2015). Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *The Lancet Neurology*, *14*(10), 1023-1036. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00145-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3)
- Gilhus, N. E., Nacu, A., Andersen, J. B., & Owe, J. F. (2015). Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *European journal of neurology*, *22*(1), 17-23. <https://doi.org/10.1111/ene.12599>
- Gilhus, N. E., Owe, J. F., Hoff, J. M., Romi, F., Skeie, G. O., & Aarli, J. A. (2011). Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. *Autoimmune diseases*, *2011*(1), 847393. <https://doi.org/10.4061/2011/847393>
- Gilhus, N. E., Skeie, G. O., Romi, F., Lazaridis, K., Zisimopoulou, P., & Tzartos, S. (2016). Myasthenia gravis—autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nature reviews neurology*, *12*(5), 259-268. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.44>
- Golden, C. J. (1975). A group version of the Stroop Color and Word Test. *Journal of personality assessment*, *39*(4), 386-388. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa3904_10
- Golden, C. J. (1978). *Stroop Color and Word Test*. Stoelting.
- Golden, C. J. (2010). *Stroop Test de Colores y Palabras*. TEA Ediciones.
- Grob, D., Brunner, N., Namba, T., & Pagala, M. (2008). Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, *37*(2), 141-149. <https://doi.org/10.1002/mus.20950>

- Grogan, J., & Simmons, Z. (2020). Telemedicine for the care of neuromuscular disorders. *Current Treatment Options in Neurology*, 22(6), 17.
<https://doi.org/10.1007/s11940-020-00625-5>
- Guidon, A. C., Muppidi, S., Nowak, R. J., Guphill, J. T., Hehir, M. K., Ruzhansky, K., Burton, L., Cutter, G., Conwit, R., Mejia, N. I., Kaminski, H. J., & Howard Jr, J. F. (2021). Telemedicine visits in myasthenia gravis: expert guidance and the myasthenia gravis Core exam (MG-CE). *Muscle & nerve*, 64(3), 270-276.
<https://doi.org/10.1002/mus.27260>
- Hamed, S. A., Youssef, A. H., Abd ElHameed, M. A., Mohamed, M. F., & Elattar, A. M. (2014). Assessment of cognitive function in patients with myasthenia gravis. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*, 1, 141-146.
<https://doi.org/10.4103/2347-8659.143671>
- Happe, S., Klösch, G., & Zeitlhofer, J. (2004). Perception of dreams and subjective sleep quality in patients with myasthenia gravis. *Neuropsychobiology*, 50(1), 21–27. <https://doi.org/10.1159/000077937>
- Harder, L., Hernandez, A., Hague, C., Neumann, J., McCreary, M., Cullum, C. M., & Greenberg, B. (2020). Home-based pediatric teleneuropsychology: A validation study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(8), 1266-1275.
<https://doi.org/10.1093/arclin/aaa070>
- Hasselmo, M. E. (2006). The role of acetylcholine in learning and memory. *Current opinion in neurobiology*, 16(6), 710-715.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.09.002>
- Herrero, M. J., Blanch, J., Peri, J. M., De Pablo, J., Pintor, L., y Bulbena, A. (2003). A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a

spanish population. *General Hospital Psychiatry*, 25(4), 277–283.

[https://doi.org/10.1016/S0163-8343\(03\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S0163-8343(03)00043-4)

Hewitt, K. C., Rodgin, S., Loring, D. W., Pritchard, A. E., & Jacobson, L. A. (2020).

Transitioning to telehealth neuropsychology service: Considerations across adult and pediatric care settings. *The Clinical Neuropsychologist*, 34(7-8), 1335-1351

<https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1811891>

Hodge, M. A., Sutherland, R., Jeng, K., Bale, G., Batta, P., Cambridge, A., Detheridge,

J., Drevensek, S., Edwards, L., Everett, M., Ganesalingam, K., Geier, P., Kass, C., Mathieson, S., McCabe, M., Micallef, K., Molomby, K., Ong, N., Pfeiffer,

S., Pope, S., ... Silove, N. (2019). Agreement between telehealth and face-to-face assessment of intellectual ability in children with specific learning

disorder. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 25(7), 431-437.

<https://doi.org/10.1177/1357633X18776095>

Huang, Q., Liao, C., Ge, F., Ao, J., & Liu, T. (2022). Acetylcholine bidirectionally

regulates learning and memory. *Journal of Neurorestoratology*, 10(2), 100002.

<https://doi.org/10.1016/j.jnrt.2022.100002>

Hughes, T. (2005). The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscular*

disorders, 15(12), 878-886. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2005.08.007>

Huscher, D., Thiele, K., Gromnica-Ihle, E., Hein, G., Demary, W., Dreher, R., Zink, A.,

& Buttgereit, F. (2009). Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(7), 1119-1124.

<https://doi.org/10.1136/ard.2008.092163>

Iacono, S., Di Stefano, V., Costa, V., Schirò, G., Lupica, A., Maggio, B., Norata, D.,

Pignolo, A., Brighina, F., & Monastero, R. (2023). Frequency and correlates of

mild cognitive impairment in myasthenia gravis. *Brain Sciences*, 13(2), 170.

<https://doi.org/10.3390/brainsci13020170>

Iwasaki, Y., Kinoshita, M., Ikeda, K., Shiojima, T., & Kurihara, T. (1993).

Neuropsychological function before and after plasma exchange in myasthenia gravis. *Journal of the neurological sciences*, 114(2), 223-226.

[https://doi.org/10.1016/0022-510X\(93\)90302-F](https://doi.org/10.1016/0022-510X(93)90302-F)

Iwasaki, Y., Kinoshita, M., Ikeda, K., Takamiya, K., & Shiojima, T. (1990). Cognitive dysfunction in myasthenia gravis. *International journal of neuroscience*, 54(1-2), 29-33. <https://doi.org/10.3109/00207459008986619>

Jaretzki, A., Barohn, R. J., Ernstoff, R. M., Kaminski, H. J., Keeseey, J. C., Penn, A. S., & Sanders, D. B. (2000). Myasthenia gravis Recommendations for clinical research standards. *Neurology*, 55(1), 16–23.

<https://doi.org/10.1212/wnl.55.1.16>

Johnson, S., Katyal, N., Narula, N., & Govindarajan, R. (2021). Adverse side effects associated with corticosteroid therapy: a study in 39 patients with generalized myasthenia gravis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 27, e933296-1.

<https://doi.org/10.1016/10.12659/MSM.933296>

Kaltsatou, A., Fotiou, D., Tsiptios, D., & Orologas, A. (2015). Cognitive impairment as a central cholinergic deficit in patients with Myasthenia Gravis. *BBA clinical*, 3, 299-303. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.04.003>

Kaminski, H. J., Sikorski, P., Coronel, S. I., & Kusner, L. L. (2024). Myasthenia gravis: the future is here. *The Journal of Clinical Investigation*, 134(12).

<https://doi.org/10.1172/JCI179742>

- Kerty, E., Elsais, A., Argov, Z., Evoli, A., & Gilhus, N. E. (2014). EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *European journal of neurology*, 21(5), 687-693. <https://doi.org/10.1111/ene.12359>
- Kessler, H., Bayerl, P., Deighton, R. M., & Traue, H. C. (2002). Facially expressed emotion labeling (FEEL): PC-gestützter test zur Emotionserkennung. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin*, 23(3), 297-306.
- Klair, J. S., Rochlani, Y. M., & Meena, N. K. (2014). Myasthenia gravis masquerading as dysphagia: unveiled by magnesium infusion. *Case Reports*, 2014, bcr2014204163. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-204163>
- Klaus, B., Müller, P., van Wickeren, N., Dordevic, M., Schmicker, M., Zdunczyk, Y., Brigadski, T., Leßmann, V., Vielhaber, S., Schreiber, S., & Müller, N. G. (2022). Structural and functional brain alterations in patients with myasthenia gravis. *Brain communications*, 4(1), fcac018. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac018>
- Knezevic, E., Nenic, K., Milanovic, V., & Knezevic, N. N. (2023). The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. *Cells*, 12(23), 2726. <https://doi.org/10.3390/cells12232726>
- Koneczny, I., & Herbst, R. (2019). Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. *Cells*, 8(7), 671. <https://doi.org/10.3390/cells8070671>
- Koterba, C. H., Baum, K. T., Hamner, T., Busch, T. A., Davis, K. C., Tlustos-Carter, S., Howarth, R., Fournier-Goodnight, A., Kramer, M., Landry, A., O'Neill, J., Cass, J., Wilson, C., & Slomine, B. S. (2020). COVID-19 issues related to pediatric neuropsychology and inpatient rehabilitation—challenges to usual care and

- solutions during the pandemic. *The Clinical Neuropsychologist*, 34(7-8), 1380-1394. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1811892>
- Krause, A. J., Simon, E. B., Mander, B. A., Greer, S. M., Saletin, J. M., Goldstein-Piekarski, A. N., & Walker, M. P. (2017). The sleep-deprived human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), 404-418. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.55>
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*, 46(10), 1121-1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
- Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men?. *The lancet psychiatry*, 4(2), 146-158. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
- Kwon, Y. N., Woodhall, M., Sung, J. J., Kim, K. K., Lim, Y. M., Kim, H., Kim, J. E., Baek, S. H., Kim, B. J., Park, J. S., Seok, H. Y., Kim, D. S., Kwon, O., Park, K. H., Sohn, E., Bae, J. S., Yoon, B.-N., Kim, N. H., Ahn, S. W., Choi, K., ... Hong, Y. H. (2023). Clinical pitfalls and serological diagnostics of MuSK myasthenia gravis. *Journal of Neurology*, 270(4), 1478–1486. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11458-4>
- Law, N., Davio, K., Blunck, M., Lobban, D., & Seddik, K. (2021). The lived experience of myasthenia gravis: a patient-led analysis. *Neurology and therapy*, 10(2), 1103-1125. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00285-w>
- Lázaro, E., Amayra, I., López-Paz, J. F., Jometón, A., Martín, N., Caballero, P., De Nicolás, L., Hoffmann, H., Kessler, H., & Martínez, O. (2013). Facial affect

recognition in myasthenia gravis. *The Spanish Journal of Psychology*, 16, E52.

<https://doi.org/10.1017/sjp.2013.59>

Lázaro, E., Amayra, I., López-Paz, J. F., Martínez, O., Pérez, M., Berrocoso, S., García, M., Jometón, A., Al-Rashaida, M., Oliva, M., Parada, P., y Hoffmann, H.

(2019). Instrument for assessing the ability to identify emotional facial expressions in healthy children and in children with ADHD: the FEEL test.

Journal of attention disorders, 23(6), 563-569.

<https://doi.org/10.1177/1087054716682335>

Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*. Springer publishing company.

Lenzoni, S., Bozzoni, V., Burgio, F., de Gelder, B., Wennberg, A., Botta, A., Pegoraro, E., & Semenza, C. (2020). Recognition of emotions conveyed by facial expression and body postures in myotonic dystrophy (DM). *Cortex*, 127, 58–66.

<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.02.005>

Leppänen, J. M., Milders, M., Bell, J. S., Terriere, E., & Hietanen, J. K. (2004).

Depression biases the recognition of emotionally neutral faces. *Psychiatry research*, 128(2), 123-133. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.05.020>

Levy, S., Dvorak, E. M., Graney, R., Staker, E., & Sumowski, J. F. (2023). In-person and remote administrations of the symbol digit modalities test are interchangeable among persons with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 71, 104553. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104553>

Lewis, S. W., Ron, M. A., & Newsom-Davis, J. (1989). Absence of central functional cholinergic deficits in myasthenia gravis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 52(2), 258-261. <https://doi.org/10.1136/jnnp.52.2.258>

- Liao, X., Wang, K., Lin, K., Chan, R. C., & Zhang, X. (2017). Neural temporal dynamics of facial emotion processing: age effects and relationship to cognitive function. *Frontiers in Psychology*, 8, 1110. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01110>
- Liew, W. K., & Kang, P. B. (2013). Update on juvenile myasthenia gravis. *Current opinion in pediatrics*, 25(6), 694-700. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328365ad16>
- Lindroos, J. L. V., Bjørk, M. H., & Gilhus, N. E. (2024). Transient neonatal myasthenia gravis as a common complication of a rare disease: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(4), 1136. <https://doi.org/10.3390/jcm13041136>
- Liu, Y., & Tang, X. (2018). Depressive syndromes in autoimmune disorders of the nervous system: prevalence, etiology, and influence. *Frontiers in psychiatry*, 9, 451. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00451>
- Liu, F. C., Kuo, C. F., See, L. C., Tsai, H. I., & Yu, H. P. (2017). Familial aggregation of myasthenia gravis in affected families: a population-based study. *Clinical Epidemiology*, 527-535. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S146617>
- Luo, L., Zhu, X., Wen, C., Guo, Y., Yang, J., Wei, D., Yu, P., & Wan, M. (2025). Exploring the clinical significance of anti-acetylcholine receptor antibody titers, changes, and change rates in Myasthenia Gravis. *Frontiers in Neurology*, 15, 1506845. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1506845>
- Macías, J. A., & Royuela, A. (1996). La versión española del índice de calidad de sueño de Pittsburgh. *Informaciones psiquiátricas*, 146(4), 465-72.
- Mahoney, F. I., & Barthel, D. W. (1965). Functional evaluation: the Barthel Index: a simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Maryland state medical journal*, 14, 61-65.

- Maj, M., D'Elia, L., Satz, P., Janssen, R., Zaudig, M., Uchiyama, C., Starace, F., Galderisi, S., & Chervinsky, A. (1993). Evaluation of two new neuropsychological tests designed to minimize cultural bias in the assessment of HIV-1 seropositive persons: a WHO study. *Archives of clinical Neuropsychology*, 8(2), 123-135. <https://doi.org/10.1093/arclin/8.2.123>
- Mantegazza, R., Beghi, E., Pareyson, D., Antozzi, C., Peluchetti, D., Sghirlanzoni, A., Cosi, V., Lombardi, M., Piccolo, G., Tonali, P., Evoli, A., Ricci, E., Batocchi, A. P., Angelini, C., Micaglio, G. F., Marconi, G., Taiuti, R., Bergamini, L., Durelli, L. & Cornelio, F. (1990). A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *Journal of neurology*, 237(6), 339-344. <https://doi.org/10.1007/BF00315656>
- Mao, Z., Hu, X., Lu, Z., & Hackett, M. L. (2015). Prognostic factors of remission in myasthenia gravis after thymectomy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 48(1), 18-24. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu309>
- Marbin, D., Piper, S. K., Lehnerer, S., Harms, U., & Meisel, A. (2022). Mental health in myasthenia gravis patients and its impact on caregiver burden. *Scientific Reports*, 12(1), 19275. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22078-3>
- Marcó-García, S., Ferrer-Quintero, M., Usall, J., Ochoa, S., del Cacho, N., & Huerta-Ramos, E. (2019). Facial emotion recognition in neurological disorders: A narrative review. *Revista de Neurologia*, 69(5), 207–219. <https://doi.org/10.33588/rn.6905.2019047>
- Marneweck, M., Palermo, R., & Hammond, G. (2014). Discrimination and recognition of facial expressions of emotion and their links with voluntary control of facial musculature in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 28(6), 917. <http://doi.org/10.1037/neu0000106>

- Marra, C., Marsili, F., Quaranta, D., & Evoli, A. (2009). Determinants of cognitive impairment in elderly myasthenia gravis patients. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 40(6), 952-959. <https://doi.org/10.1002/mus.21478>
- Marra, D. E., Hamlet, K. M., Bauer, R. M., & Bowers, D. (2020). Validity of teleneuropsychology for older adults in response to COVID-19: A systematic and critical review. *The Clinical Neuropsychologist*, 34(7–8), 1411–1452. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1769192>
- Martignago, S., Fanin, M., Albertini, E., Pegoraro, E., & Angelini, C. (2009). Muscle histopathology in myasthenia gravis with antibodies against MuSK and AChR. *Neuropathology and applied neurobiology*, 35(1), 103-110. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2008.00965.x>
- Martínez, O., Jometón, A., Pérez, M., Lázaro, E., Amayra, I., López-Paz, J. F., Oliva, M., Parada, P., Berrocoso, S., Iglesias, A., Caballero, P., De Nicolás, Luis., Bárcena, J. E. (2014). Effectiveness of teleassistance at improving quality of life in people with neuromuscular diseases. *The Spanish Journal of Psychology*, 17, E86. <https://doi.org/10.1017/sjp.2014.89>
- Martínez-Lapiscina, E. H., Erro, M. E., Ayuso, T., & Jericó, I. (2012). Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle & nerve*, 46(2), 174-180. <https://doi.org/10.1002/mus.23296>
- Marx, A., Porubsky, S., Belharazem, D., Saruhan-Direskeneli, G., Schalke, B., Ströbel, P., & Weis, C. A. (2015). Thymoma related myasthenia gravis in humans and potential animal models. *Experimental neurology*, 270, 55-65. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.02.010>

- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews*, 87(3), 873-904.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- Mejía, L. G. S., Céspedes, D. C. O., Pérez-Lao, Á., & Britton, G. B. (2025). Revisión del uso de teleneuropsicología en poblaciones latinoamericanas. *Investigación y Pensamiento Crítico*, 13(1), 27-39. <https://doi.org/10.37387/ipc.v13i1.400>
- Melzer, N., Ruck, T., Fuhr, P., Gold, R., Hohlfeld, R., Marx, A., Melms, A., Tackenberg, B., Schalke, B., Schneider-Gold, C., Zimprich, F., Meuth, S. G., & Wiendl, H. (2016). Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *Journal of neurology*, 263(8), 1473-1494.
<https://doi.org/10.1007/s00415-016-8045-z>
- Meriggioli, M. N., & Sanders, D. B. (2009). Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *The Lancet Neurology*, 8(5), 475-490. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70063-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70063-8)
- Mihalache, O. A., Vilciu, C., Petrescu, D. M., Petrescu, C., Ciobanu, A. M., Ciobanu, C. A., & Riga, S. (2024). Exploring the bidirectional relationship between myasthenia gravis and psychiatric comorbidities. *Psihiatru. ro*, 77(2).
<https://doi.org/10.26416/psih.77.2.2024.9742>
- Mihalache, O. A., Vilciu, C., Petrescu, D. M., Petrescu, C., Manea, M. C., Ciobanu, A. M., Ciobanu, A. C., Popa-Velea, O., & Riga, S. (2023). Depression: a contributing factor to the clinical course in myasthenia gravis patients. *Medicina*, 60(1), 56. <https://doi.org/10.3390/medicina60010056>
- Miller, H. C., Kubicki, S., Caffier, D., Kolski, C., & Naveteur, J. (2016). The Stroop and reverse Stroop effects as measured by an interactive tabletop. *International*

Journal of Human–Computer Interaction, 32(5), 363-372.

<https://doi.org/10.1080/10447318.2016.1150642>

Misra, U. K., Kalita, J., Singh, V. K., & Kumar, S. (2020). A study of comorbidities in myasthenia gravis. *Acta Neurologica Belgica*, 120(1), 59-

64. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01102-w>

Mogg, K., & Bradley, B. P. (1998). A cognitive-motivational analysis of anxiety.

Behaviour research and therapy, 36(9), 809-848. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(98\)00063-1](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(98)00063-1)

Monte, G., Evoli, A., Sanders, D. B., & Modoni, A. (2022). Neurophysiological challenges in myasthenia gravis associated with MuSK antibodies: a case report.

Neurological Sciences, 43(7), 4591-4593. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06013-y>

Montes, J., Eichinger, K. J., Pasternak, A., Yochai, C., & Krosschell, K. J. (2022). A post pandemic roadmap toward remote assessment for neuromuscular disorders: limitations and opportunities. *Orphanet journal of rare diseases*, 17(1), 5.

<https://doi.org/10.1186/s13023-021-02165-w>

Morales-Casado, M. I., Diezma-Martín, A. M., Muñoz-Escudero, F., Rosenstone-Calvo,

S., Mondéjar-Marín, B., Vadillo-Bermejo, A., Marsal-Alonso, C., & Beneyto-

Martín, P. (2024). Association between myasthenia gravis and Alzheimer's. *Rev Neurol*, 78, 41-6. <https://doi.org/10.33588/rn.7802.2023120>.

Morís, G. (2019). Miastenia gravis y trastornos relacionados con la unión

neuromuscular. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada*

Acreditado, 12(76), 4469-4477. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.04.001>

Murai, H., Yamashita, N., Watanabe, M., Nomura, Y., Motomura, M., Yoshikawa, H.,

Nakamura, Y., Kawaguchi, N., Onodera, H., Araga, S., Isobe, N., Nagai, M., &

- Kira, J. I. (2011). Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *Journal of the neurological sciences*, 305(1-2), 97-102. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.03.004>
- Nadali, J., Ghavampour, N., Beiranvand, F., Maleki Takhtegahi, M., Heidari, M. E., Salarvand, S., Arabzadeh, T., & Narimani Charan, O. (2023). Prevalence of depression and anxiety among myasthenia gravis (MG) patients: A systematic review and meta-analysis. *Brain and behavior*, 13(1), e2840. <https://doi.org/10.1002/brb3.2840>
- Nelke, C., Stascheit, F., Eckert, C., Pawlitzki, M., Schroeter, C. B., Huntemann, N., Mergenthaler, P., Arat, E., Öztürk, M., Foell, D., Schreiber, S., Vielhaber, S., Gassa, A., Stetefeld, H., Schroeter, M., Berger, B., Totzeck, A., Hagenacker, T., Meuth, S. G., ... Ruck, T. (2022). Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients. *Journal of neuroinflammation*, 19(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02448-4>
- Nguengang Wakap, S., Lambert, D. M., Olry, A., Rodwell, C., Gueydan, C., Lanneau, V., Murphy, D., Le Cam, Y., y Rath, A. (2020). Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: Analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*, 28(2), 165–173. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
- Nguyen-Cao, T. M., Gelinat, D., Griffin, R., & Mondou, E. (2019). Myasthenia gravis: historical achievements and the “golden age” of clinical trials. *Journal of the neurological sciences*, 406, 116428. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116428>

- Nicolle, M. W., Rask, S., Koopman, W. J., George, C. F. P., Adams, J., & Wiebe, S. (2006). Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology*, *67*(1), 140-142. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000223515.15691.26>
- Nieznański, M., Gasiul, H., Strus, W., Obidziński, M., Kobos, Z., & Rowiński, T. (2020). Relationship between self-reported symptoms of fatigue and cognitive performance: Switch cost as a sensitive indicator of fatigue. *Psihologijske teme*, *29*(2), 199-228. <https://doi.org/10.31820/pt.29.2.1>
- Oliveira, E. F., Nacif, S. R., Urbano, J. J., Silva, A. S., Oliveira, C. S., Perez, E. A., Polaro, M. N., Valerio, B. C. O., Stirbulov, R., Insalaco, G., Oliveira, A. S. B., & Oliveira, L. V. F. (2017). Sleep, lung function, and quality of life in patients with myasthenia gravis: a cross-sectional study. *Neuromuscular Disorders*, *27*(2), 120-127. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.11.015>
- Omachonu, V. K., & Einspruch, N. G. (2010). Innovation in healthcare delivery systems: a conceptual framework. *The Innovation Journal: The Public Sector Innovation Journal*, *15*(1), 1-20.
- Parada, P., Oliva, M., Lázaro, E., Amayra, I., López-Paz, J. F., Martínez, O., Jometón, A., Berrocoso, S., Iglesias, A., Pérez, M., & Bárcena, J. E. (2014). Anxiety, Depression and Self-Efficacy in Patients with Myasthenia Gravis. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, *14*(1), 105-113.
- Parada-Fernández, P., Oliva-Macías, M., Amayra, I., López-Paz, J. F., Lázaro, E., Martínez, Ó., Jometón, A., Berrocoso, S., García de Salazar, H., & Pérez, I. (2015). Accuracy and reaction time in recognition of facial emotions in people with multiple sclerosis. *Rev Neurol*, *61*(10), 433-440. <https://doi.org/10.33588/rn.6110.2015225>

- Patrick, J., & Lindstrom, J. (1973). Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*, *180* (4088), 871-872. <https://doi.org/10.1126/science.180.4088.871>
- Paul, R. H., & García-Egan, P. (2018). Predictors of psychological health in myasthenia gravis. In *Myasthenia Gravis and Related Disorders* (pp. 299-306). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-73585-6_18
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Cerulla, N., Molinuevo, J. L., Ruiz, E., Robles A., Barquero, M. S., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., y Blesa, R. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*(4), 395–411. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp042>
- Pérez, M., Amayra, I., Martínez, O., Lázaro, E., López-Paz, J. F., García, M., Berrocoso, S., Al-Rashaida, M., Rodríguez, A. A., Luna, P., & Varona, L. (2021). Signal-detection analysis of the WMS faces subtest: Results in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Applied Neuropsychology: Adult*, *28*(5), 607-613. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1676243>
- Peterson, R. K., Ludwig, N. N., & Jashar, D. T. (2021). A case series illustrating the implementation of a novel tele-neuropsychology service model during COVID-19 for children with complex medical and neurodevelopmental conditions: A companion to Pritchard et al., 2020. *The Clinical Neuropsychologist*, *35*(1), 99-114. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1799075>

- Piscotty, J. R., & Kalisch, B. (2014). The relationship between electronic nursing care reminders and missed nursing care. *CIN: Computers, Informatics, Nursing*, 32(10), 475-481. <https://doi.org/10.1097/CIN.0000000000000092>
- Poleur, M., Markati, T., & Servais, L. (2023). The use of digital outcome measures in clinical trials in rare neurological diseases: a systematic literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1), 224. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02813-3>
- Pontón, M. O., Satz, P., Herrera, L., Ortiz, F., Urrutia, C. P., Young, R., D'Elia, L., Furst, C., & Namerow, N. (1996). Normative data stratified by age and education for the Neuropsychological Screening Battery for Hispanics (NeSBHIS): Initial report. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2(2), 96-104. <https://doi.org/10.1017/s1355617700000941>
- Portnoy, J., Waller, M., & Elliott, T. (2020). Telemedicine in the era of COVID-19. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(5), 1489-1491. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.008>
- Prudlo, J., Koenig, J., Ermert, S., & Juhász, J. (2007). Sleep disordered breathing in medically stable patients with myasthenia gravis. *European journal of neurology*, 14(3), 321-326. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01666.x>
- Quera-Salva, M. A., Guilleminault, C., Chevret, S., Troche, G., Fromageot, C., McCann, C. C., Stoos, R., de Latre, J., Raphael, J. C., & Gajdos, P. (1992). Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 31(1), 86-92. <https://doi.org/10.1002/ana.410310116>
- Raggi, A., Leonardi, M., Antozzi, C., Confalonieri, P., Maggi, L., Cornelio, F., & Mantegazza, R. (2010). Concordance between severity of disease, disability and

- health-related quality of life in myasthenia gravis. *Neurological sciences*, 31(1), 41-45. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0167-y>
- Raimo, S., Santangelo, G., Cropano, M., Gaita, M., Ammendola, L., Malangone, D., Lus, G., & Signoriello, E. (2023). Comparing face-to-face and videoconference assessment of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 29(10), 1337–1339. <https://doi.org/10.1177/13524585231192469>
- Ramanujam, R., Pirskanen, R., Ramanujam, S., & Hammarström, L. (2011). Utilizing twins concordance rates to infer the predisposition to myasthenia gravis. *Twin research and human genetics*, 14(2), 129-136. <https://doi.org/10.1375/twin.14.2.129>
- Ramírez, M. H., Jiménez, D. B., & Celi, J. C. (2023). Trastornos de la unión neuromuscular: miastenia gravis. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(77), 4574-4584. <https://doi.org/10.1016/j.med.2023.04.003>
- Ransom, D. M., Butt, S. M., DiVirgilio, E. K., Cederberg, C. D., Srnka, K. D., Hess, C. T., Sy, M. C., & Katzenstein, J. M. (2020). Pediatric teleneuropsychology: Feasibility and recommendations. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(8), 1204-1214. <https://doi.org/10.1093/arclin/aca103>
- Rao, A., Yabumoto, M., Ward-Lev, E., Miller, E. G., Naik, H., & Halley, M. C. (2024). Health-related quality of life in patients with diverse rare diseases: An online survey. *Genetics in Medicine Open*, 2, 101889. <https://doi.org/10.1016/j.gimo.2024.101889>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*, 8(3), 271-276.

- Richler, J. J., & Gauthier, I. (2014). A meta-analysis and review of holistic face processing. *Psychological bulletin*, 140(5), 1281.
<https://doi.org/10.1037/a0037004>
- Riemann, D., Krone, L. B., Wulff, K., & Nissen, C. (2020). Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology*, 45(1), 74–89.
<https://doi.org/10.1038/s41386-019-0411-y>
- Rodríguez, P. M. & Vincent, A. (2017). Miastenia gravis: tras los pasos de su etiología. Mazia, C. (Ed.). (2017). *Miastenia gravis y problemas relacionados*. Inter-Médica.
- Ruiter AM, Wang Z, Yin Z, Naber WC, Simons J, Blom JT, et al. 2023 Assessing facial weakness in myasthenia gravis with facial recognition software and deep learning. *Ann Clin Transl Neurol*. 10(8):1314–25.
<https://doi.org/10.1002/acn3.51823>
- Rutkowska, J. M., Ghilardi, T., Vacaru, S. V., van Schaik, J. E., Meyer, M., Hunnius, S., & Oostenveld, R. (2024). Optimal processing of surface facial EMG to identify emotional expressions: A data-driven approach. *Behavior Research Methods*, 56(7), 7331-7344. <https://doi.org/10.3758/s13428-024-02421-4>
- Salinas, C. M., Bordes, V., Berrios, G., & Bender, H. A. (2020). Transforming pediatric neuropsychology through video-based teleneuropsychology: An innovative private practice model pre-COVID-19. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(8), 1189-1195. <https://doi.org/10.1093/arclin/aaa101>
- Salvadó, M. (2020). *Estudio de los factores genéticos que influyen en las formas familiares y esporádicas de miastenia gravis autoinmune* (Tesis doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona).

- Salvado, M., Canela, M., Ponseti, J. M., Lorenzo, L., Garcia, C., Cazorla, S., Gili, G., Raguer, N., & Gamez, J. (2016). Study of the prevalence of familial autoimmune myasthenia gravis in a Spanish cohort. *Journal of the neurological sciences*, *360*, 110-114. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.11.049>
- Schultz, I. Z., Sepehry, A. A., & Greer, S. C. (2018). Cognitive impact of fatigue in forensic neuropsychology context. *Psychological Injury and Law*, *11*, 108-119. <https://doi.org/10.1007/s12207-018-9324-z>
- Sciancalepore, F., Lombardi, N., Valdiserra, G., Bonaso, M., Cappello, E., Hyeraci, G., Crescioli, G., Celani, M. G., Cantisani, T. A., Brunori, P., Vecchi, S., Bacigalupo, I., Locuratolo, N., Lacorte, E., Vanacore, N., & Kirchmayer, U. (2024). Prevalence, incidence, and mortality of myasthenia gravis and myasthenic syndromes: a systematic review. *Neuroepidemiology*, 1-14. <https://doi.org/10.1159/000539577>
- Seikavandi, M. J., Fimland, J., Barrett, M., & Burelli, P. (2025). Modelling Emotions in Face-to-Face Setting: The Interplay of Eye-Tracking, Personality, and Temporal Dynamics. *arXiv preprint arXiv:2503.16532*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2503.16532>
- Sergent, J. (1986). Microgenesis of face perception. *Aspects of face processing*, 17-33.
- Settle, J. R., Robinson, S. A., Kane, R., Maloni, H. W., & Wallin, M. T. (2015). Remote cognitive assessments for patients with multiple sclerosis: a feasibility study. *Multiple Sclerosis Journal*, *21*(8), 1072-1079. <https://doi.org/10.1177/1352458514559296>
- Sever, Y. S., Koskderelioglu, A., Eskut, N., & Aktuna, A. (2024). Is impairment of facial emotion recognition independent of cognitive dysfunction in multiple

- sclerosis?. *Neurological Sciences*, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s13760-023-01859-3>
- Shimba, A., Ejima, A., & Ikuta, K. (2021). Pleiotropic effects of glucocorticoids on the immune system in circadian rhythm and stress. *Frontiers in immunology*, 12, 706951. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.706951>
- Sitek, E. J., Bilińska, M. M., Wieczorek, D., & Nyka, W. M. (2009). Neuropsychological assessment in myasthenia gravis. *Neurological Sciences*, 30(1), 9-14. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0001-y>
- Slater, C. R. (2017). The structure of human neuromuscular junctions: some unanswered molecular questions. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2183. <https://doi.org/10.3390/ijms18102183>
- Sociedad Española de Neurología [SEN] (2024). *Impacto socio sanitario de las enfermedades neurológicas en España*. https://www.sen.es/pdf/2024/Informe_sociosanitario_2024.pdf
- Stepansky, R., Weber, G., & Zeitlhofer, J. (1997). Sleep apnea and cognitive dysfunction in myasthenia gravis. *Acta Medica Austriaca*, 24(3), 128-131.
- Stojanov, A., Milošević, V., Đorđević, G., & Stojanov, J. (2019). Quality of life of myasthenia gravis patients in regard to epidemiological and clinical characteristics of the disease. *The Neurologist*, 24(4), 115–120. <https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000238>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Suárez, G. A. (2000). Miastenia gravis: diagnóstico y tratamiento. *Revista ecuatoriana de neurología*, 9(1-2), 23-26.

- Suzuki, S., Utsugisawa, K., Nagane, Y., Satoh, T., Kuwana, M., & Suzuki, N. (2011). Clinical and immunological differences between early and late-onset myasthenia gravis in Japan. *Journal of Neuroimmunology*, 230(1-2), 148-152. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.10.023>
- Tascilar, N. F., Saracli, O., Kurcer, M. A., Ankarali, H., & Emre, U. (2017). Is there any relationship between quality of life and polysomnographically detected sleep parameters/disorders in stable myasthenia gravis? *Acta Neurologica Belgica*, 118(1), 29–37. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0787-6>
- Tian, Z., Chen, J., Zhang, C., Min, B., Xu, B., & Wang, L. (2024). Mental programming of spatial sequences in working memory in the macaque frontal cortex. *Science*, 385(6716), eadp6091. <https://doi.org/10.1126/science.adp6091>
- Torro-Alves, N., Bezerra, I. A. d. O., Claudino, R. G. e, Rodrigues, M. R., Machado-de-Sousa, J. P., Osório, F. d. L., & Crippa, J. A. (2016). Facial emotion recognition in social anxiety: The influence of dynamic information. *Psychology & Neuroscience*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1037/pne0000042>
- Trinkler, I., Devignevielle, S., Achaïbou, A., Ligneul, R. v., Brugières, P., Cleret de Langavant, L., de Gelder, B., Scahill, R., Schwartz, S., & Bachoud-Lévi, A. C. (2017). Embodied emotion impairment in Huntington’s Disease. *Cortex*, 92, 44–56. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.02.019>
- Tsinzerling, N., Lefvert, A. K., Matell, G., & Pirskanen-Matell, R. (2007). Myasthenia gravis: a long term follow-up study of Swedish patients with specific reference to thymic histology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(10), 1109-1112. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.109488>

- Tucker, D. M., Roeltgen, D. P., Wann, P. D., & Wertheimer, R. I. (1988). Memory dysfunction in myasthenia gravis: evidence for central cholinergic effects. *Neurology*, 38(8), 1173-1173. <https://doi.org/10.1212/WNL.38.8.1173>
- Tversky, A., & Krantz, D. H. (1969). Similarity of schematic faces: test of interdimensional additivity. *Perception and Psychophysics*, 5, 124-128. <https://doi.org/10.3758/BF03210535>
- van Belle, G., De Graef, P., Verfallie, K., Busigny, T. & Rossion, B. (2010). Whole not hole: Expert face recognition requires holistic perception. *Neuropsychologia*, 48(9), 2620-2629. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.034>
- Varela, F. J., Thompson, E., & Rosch, E. (2017). *The embodied mind, revised edition: Cognitive science and human experience*. MIT press.
- Verschuuren, J. J., Palace, J., Murai, H., Tannemaat, M. R., Kaminski, H. J., & Bril, V. (2022). Advances and ongoing research in the treatment of autoimmune neuromuscular junction disorders. *The Lancet Neurology*, 21(2), 189-202. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00463-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00463-4)
- Walker, E. J., Kirkham, F. J., Stotesbury, H., Dimitriou, D., & Hood, A. M. (2023). Tele-neuropsychological assessment of children and young people: A systematic review. *Journal of pediatric neuropsychology*, 9(3), 113-126. <https://doi.org/10.1037/h0101956>
- Wang, S., Breskovska, I., Gandhi, S., Punga, A. R., Guphill, J. T., & Kaminski, H. J. (2018). Advances in autoimmune myasthenia gravis management. *Expert review of neurotherapeutics*, 18(7), 573-588. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1491310>

- Wechsler, D. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition. WAIS-IV*.
Pearson.
- Wechsler, D. (2012). *WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV*.
NCS Pearson.
- Wolfe, G. I., Herbelin, L., Nations, S. P., Foster, B., Bryan, W. W., & Barohn, R. J.
(1999). Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*, *52*(7),
1487-1487. <https://doi.org/10.1212/WNL.52.7.1487>
- Wolfe, G. I., Kaminski, H. J., Aban, I. B., Minisman, G., Kuo, H.-C., Marx, A., Ströbel,
P., Mazia, C., Oger, J., Cea, J. G., Heckmann, J. M., Evoli, A., Nix, W.,
Ciafaloni, E., Antonini, G., Witoonpanich, R., King, J. O., Beydoun, S. R.,
Chalk, C. H., ... Cutter, G. R. (2016). Randomized trial of thymectomy in
myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine*, *375*(6), 511-522.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602489>
- Wootton, R., Craig, J., & Patterson, V. (2017). *Introduction to telemedicine*. CRC Press.
- World Health Organization [WHO] (2017). *Depression and other common mental
disorders: Global health estimates*. World Health Organization.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>
- Wu, D. D., Li, S. H., He, J., Su, W., & Chen, H. B. (2019). Emotion recognition in
patients with parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *32*(4),
247-255. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000209>
- Xu, P., Peng, S., Luo, Y. jia, & Gong, G. (2021). Facial expression recognition: A meta-
analytic review of theoretical models and neuroimaging evidence. In
Neuroscience and Biobehavioral Reviews *127*, 820-836. Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.05.023>

- Xu, R. H., Ng, S. S., Luo, N., Dong, D., & Zhang, S. (2023). Measurement of health-related quality of life in individuals with rare diseases in China: nation-wide online survey. *JMIR public health and surveillance*, *9*(1), e50147. <https://doi.org/10.2196/50147>
- Ye, Y., Murdock, D. J., Chen, C., Liedtke, W., & Knox, C. A. (2024). Epidemiology of myasthenia gravis in the United States. *Frontiers in neurology*, *15*, 1339167. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1339167>
- Yoon, K. L., & Zinbarg, R. E. (2007). Threat is in the eye of the beholder: Social anxiety and the interpretation of ambiguous facial expressions. *Behaviour research and therapy*, *45*(4), 839-847. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.05.004>
- Yuen, E. K., Goetter, E. M., Herbert, J. D., & Forman, E. M. (2012). Challenges and opportunities in internet-mediated telemental health. *Professional Psychology: Research and Practice*, *43*(1), 1-8. <https://doi.org/10.1037/a0025524>
- Zhang, X., Yang, M., Xu, J., Zhang, M., Lang, B., Wang, W., & Vincent, A. (2007). Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(4), 386-390. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.100545>
- Zhou, X., Yang, Y., Zhu, F., Chen, X., Zhu, Y., Gui, T., ... & Xue, Q. (2024). Neurometabolic and Brain Functional Alterations Associated with Cognitive Impairment in Patients with Myasthenia Gravis: A Combined 1H-MRS and fMRI Study. *Neuroscience*, *544*, 12-27. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.02.021>
- Zhou, X., Zhou, Y., Hua, J., & Xue, Q. (2021). Association between myasthenia gravis and memory: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, *12*, 680141. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.680141>

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*, 67(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

Zisimopoulou, P., Evangelakou, P., Tzartos, J., Lazaridis, K., Zouvelou, V., Mantegazza, R., Antozzi, C., Andreetta, F., Evoli, A., Deymeer, F., Saruhan-Direskeneli, G., Durmus, H., Brenner, T., Vaknin, A., Berrih-Aknin, S., Frenkian Cuvelier, M., Stojkovic, T., DeBaets, M., Losen, M., Martinez-Martinez, P., ... Tzartos, S. J. (2014). A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *Journal of autoimmunity*, 52, 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.004>

Živković, S. A., Clemens, P. R., & Lacomis, D. (2012). Characteristics of late-onset myasthenia gravis. *Journal of neurology*, 259(10), 2167-2171. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6478-6>

Anexos

Anexos

Anexo I. *Estudio I: Facial and Emotion Recognition Deficits in Myasthenia Gravis*

García-Sanchoyerto, M., Salgueiro, M., Ortega, J., Rodríguez, A. A., Parada-Fernández, P., & Amayra, I. (2024). Facial and emotion recognition deficits in myasthenia gravis. *Healthcare*, 12(16):1582 <https://doi.org/10.3390/healthcare12161582>



healthcare



Article

Facial and Emotion Recognition Deficits in Myasthenia Gravis

Maddalen García-Sanchoyerto ^{1,*}, Monika Salgueiro ², Javiera Ortega ^{3,4}, Alicia Aurora Rodríguez ¹, Pamela Parada-Fernández ^{5,6} and Imanol Amayra ¹

¹ Neuro-e-Motion Research Team, Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, University of Deusto, 48007 Bilbao, Spain; aliciarodriguez.b@deusto.es (A.A.R.); imanol.amayra@deusto.es (I.A.)

² Department of Clinical and Health Psychology and Research Methodology, Faculty of Psychology, University of the Basque Country UPV/EHU, 20018 Donostia, Spain; monika.salgueiro@ehu.eus

³ Centro Investigaciones de Psicología y Psicopedagogía [CIPPI], Facultad de Psicología y Psicopedagogía, Pontificia Universidad Católica Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires 1107, Argentina; javiera_ortega@uca.edu.ar

⁴ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Godoy Cruz 2290, Ciudad Autónoma de Buenos Aires 1425, Argentina

⁵ Child and Adolescent Psychiatric and Psychology Unit, IMQ AMSA, 48010 Bilbao, Spain; pamela.parada@deusto.es

⁶ Departamento de Psicología, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Europea del Atlántico, 39011 Santander, Spain

* Correspondence: garcia.maddalen@deusto.es; Tel.: +34-944139377

Abstract: Myasthenia gravis (MG) is a neuromuscular disease of autoimmune etiology and chronic evolution. In addition to the muscle weakness and fatigue that characterize MG, in some studies patients show an inferior performance in cognitive tasks and difficulties in recognizing basic emotions from facial expressions. However, it remains unclear if these difficulties are due to anxious–depressive symptoms that these patients present or related to cognitive abilities, such as facial recognition. This study had a descriptive cross-sectional design with a sample of 92 participants, 52 patients with MG and 40 healthy controls. The data collection protocol included measures to assess recognition of facial expressions (BRFT), facial emotional expression (FEEL), and levels of anxiety and depression (HADS). The MG group had worse performance than the control group in recognizing “fear” ($p = 0.001$; $r = 0.344$), “happiness” ($p = 0.000$; $r = 0.580$), “disgust” ($p = 0.000$; $r = 0.399$), “surprise” ($p = 0.000$; $r = 0.602$), and “anger” ($p = 0.007$; $r = 0.284$). Likewise, the MG group also underperformed in facial recognition ($p = 0.001$; $r = 0.338$). These difficulties were not related to their levels of anxiety and depression. Alterations were observed both in the recognition of facial emotions and in facial recognition, without being mediated by emotional variables. These difficulties can influence the interpersonal interaction of patients with MG.

Keywords: myasthenia gravis; facial emotion recognition; facial recognition; anxious–depressive symptoms



Citation: García-Sanchoyerto, M.; Salgueiro, M.; Ortega, J.; Rodríguez, A.A.; Parada-Fernández, P.; Amayra, I. Facial and Emotion Recognition Deficits in Myasthenia Gravis. *Healthcare* 2024, 12, 1582. <https://doi.org/10.3390/healthcare12161582>

Academic Editor: José Carmelo Adsuar Sala

Received: 28 June 2024

Revised: 24 July 2024

Accepted: 7 August 2024

Anexo II. *Estudio II*: Disrupted Attention as a Mediator of Fatigue-Related Memory Impairment in Myasthenia Gravis: A Cross-Sectional Study

García-Sanchoyerto, M., Salgueiro, M., García, I., Perosanz, A., López-Paz, J. F., &

Amayra, I. (2025, September 9). Disrupted Attention as a Mediator of Fatigue-Related Memory Impairment in Myasthenia Gravis: A Cross-Sectional Study.

https://doi.org/10.31234/osf.io/am9bd_v1

Disrupted Attention as a Mediator of Fatigue-Related Memory Impairment in Myasthenia Gravis: A Cross-Sectional Study.

García-Sanchoyerto, M.^{a*}, Salgueiro, M.^b, García, I.^a, Perosanz, A.^a, López-Paz, J. F.^a and Amayra, I.^a

^a *Neuro-e-Motion Research Team, Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, University of Deusto, Bilbao, Spain.*

^b *Department of Clinical and Health Psychology and Research Methods, Faculty of Psychology, University of the Basque Country, UPV/EHU, Donostia-San Sebastian, Spain*

Author note: This manuscript has been submitted for publication and is currently under review.

Corresponding author:

Maddalen García-Sanchoyerto*, University of Deusto. garcia.maddalen@deusto.es
OrcID: <https://orcid.org/0000-0002-3812-758X>
Phone number: 0034944139377
Faculty of Health Sciences. Department of Psychology. University of Deusto.
Avenida de las Universidades, 24, 48007 Bilbao, Spain.


Authors information:


1. Maddalen García-Sanchoyerto, Neuro-e-Motion Research Team, Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, University of Deusto, Bilbao, Spain. garcia.maddalen@deusto.es <https://orcid.org/0000-0002-3812-758X>
2. Monika Salgueiro, Ph.D., Department of Clinical and Health Psychology and Research Methods, Faculty of Psychology, University of the Basque Country UPV/EHU, Donostia, Spain; monika.salgueiro@ehu.eus <https://orcid.org/0000-0002-2150-1221>
3. Irune García, Ph.D., Neuro-e-Motion Research Team, Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, University of Deusto, Bilbao, Spain. irune.garciaurquiza@deusto.es <https://orcid.org/0000-0002-6015-121X>
4. Ane Perosanz, Neuro-e-Motion Research Team, Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, University of Deusto, Bilbao, Spain. perosanz.ane@deusto.es <https://orcid.org/0000-0003-0703-0029>
5. Juan Francisco López-Paz, Ph.D., Neuro-e-Motion Research Team, Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, University of Deusto, Bilbao, Spain. jlopez@deusto.es <https://orcid.org/0000-0003-1519-3514>
6. Imanol Amayra, Ph.D., Neuro-e-Motion Research Team, Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, University of Deusto, Bilbao, Spain. imanol.amayra@deusto.es <https://orcid.org/0000-0002-3250-628X>

Anexo III. *Estudio III* Equivalence of Tele-Neuropsychology and Face-to-face in myasthenia gravis: A comparative study of cognitive assessment





García-Sanchoyerto, M., Salgueiro, M., Martínez, O., Caballero, P., Vázquez, N., & Amayra, I. (2025). Equivalence of Tele-Neuropsychology and Face-to-face in myasthenia gravis: A comparative study of cognitive assessment. *The Clinical Neuropsychologist*, 1-18. <https://doi.org/10.1080/13854046.2025.2514676>

THE CLINICAL NEUROPSYCHOLOGIST
<https://doi.org/10.1080/13854046.2025.2514676>

 **Routledge**
Taylor & Francis Group



Equivalence of Tele-Neuropsychology and Face-to-face in myasthenia gravis: A comparative study of cognitive assessment

Maddalen García-Sanchoyerto^a , Monika Salgueiro^b , Oscar Martínez^a , Patricia Caballero^a, Nerea Vázquez^a and Imanol Amayra^a 

^aNeuro-e-Motion Research Team, Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, University of Deusto, Bilbao, Spain; ^bDepartment of Clinical and Health Psychology and Research Methodology, Faculty of Psychology, University of the Basque Country UPV/EHU, Donostia, Spain

ABSTRACT

Objective: To evaluate the feasibility and equivalence of Tele-Neuropsychology (TeleNP) compared to Face-to-face (F-F) neuropsychological assessments in individuals with myasthenia gravis (MG) and healthy controls, and to examine whether test modality affects cognitive performance across diagnostic groups. **Method:** A total of 148 Spanish-speaking participants were included: 79 with MG and 69 healthy controls. Each group was divided by assessment modality into four subgroups: MG-TeleNP ($n=39$), MG-F-F ($n=40$), Control-TeleNP ($n=30$) and Control-F-F ($n=39$). All participants underwent standardised evaluations of verbal memory, working memory, and verbal fluency. Performance was analysed for differences between modalities within each diagnostic group and for overall effects of diagnosis. **Results:** No significant differences were found between TeleNP and F-F formats in verbal memory or verbal fluency, either in the MG or control groups, supporting the equivalence of remote and in-person formats for these domains. However, a significant difference was found in working memory performance within the MG group, favouring F-F assessment. Overall, participants with MG showed lower verbal memory scores than controls, regardless of modality, even after adjusting for clinical variables such as fatigue, sleep quality, anxiety, and depression. **Conclusions:** TeleNP appears to be a valid alternative to traditional F-F assessments for individuals with MG, particularly for verbal memory and fluency tasks. These findings support the integration of remote cognitive evaluations into clinical and research protocols involving patients with neuromuscular diseases, though caution is advised for specific tasks such as working memory in MG populations.

ARTICLE HISTORY

Received 11 December 2024
Accepted 29 May 2025
Published online 04 June 2025

KEYWORDS

Tele-neuropsychology;
face-to-face assessment;
myasthenia gravis;
cognitive evaluation;
memory



**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN DE LA
UNIVERSIDAD DE DEUSTO**

Ref: ETK-54/21-22

Tras la evaluación del proyecto *Investigación sobre alteraciones de la memoria, atención y concentración en pacientes diagnosticados con Miastenia Gravis* que presenta el Dr. D. Imanol Amayra Caro, en calidad de investigador responsable del mismo, el Comité de Ética en Investigación en la Universidad de Deusto, tal y como se hace constar en el acta de la reunión del 26 de abril de 2022 en la que se tomó el acuerdo, emite un informe favorable.

El Comité de Ética en Investigación considera que desde el punto de vista ético el proyecto es adecuado en todo lo referente a la protección y evitación de riesgos a los participantes y el respeto a la autonomía. Asimismo, se ajusta a los principios metodológicos, éticos y jurídicos que debe tener este tipo de investigación. No se observan riesgos de ningún tipo para los participantes y se establecen medidas adecuadas que ofrecen suficientes garantías éticas durante su desarrollo.

El proyecto tiene en cuenta la regulación sobre de protección de datos personales (UE 2016/679) aprobada por la Comisión y el Consejo de la UE en abril de 2016 en relación al i) procedimiento de consentimiento informado; ii) acceso a datos personales; iii) el uso de datos para el interés público; y iv) las responsabilidades de los investigadores responsables del proyecto.

Y para que así conste,

DE LA CRUZ
AYUSO
MARIA
CRISTINA -
30626305B

Firmado digitalmente por
DE LA CRUZ AYUSO MARIA
CRISTINA - 30626305B
Nombre de reconocimiento
(DN): c=ES,
serialNumber=jDCES-30626
305B, givenName=MARIA
CRISTINA, sn=DE LA CRUZ
AYUSO, cn=DE LA CRUZ
AYUSO MARIA CRISTINA -
30626305B

Dra. Dña. Cristina de la Cruz Ayuso
Coordinadora del Comité de Ética en Investigación
Universidad de Deusto

Anexo V Formulario ad hoc para la recogida de datos

Protocolo de Evaluación MG

Datos evaluador:.....
Fecha:
Nº:.....
Grupo:

1. Datos de Filiación

- Nombre y apellidos: _____
- Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____
- Sexo:
 - a. Mujer
 - b. Hombre
 - c. Otros: _____
- Estado civil: Casado/a; Viviendo en pareja; Divorciado/a; Separado/a; Soltero/a; Viudo/a
- Hijos/as: SÍ, ¿Cuántos? _____ NO
- Número de personas que viven en casa, incluyéndole a usted: _____
- Provincia: _____ Nacionalidad: _____
- Número de teléfono: _____ Correo electrónico: _____

2. Datos Socioeducativos

- Nivel académico: _____ *Años de escolaridad: _____
 - a. Primarios
 - b. Secundarios
 - c. FP de grado medio
 - d. FP de grado superior
 - e. Bachillerato
 - f. Universitarios
 - g. Otros: _____
- Ocupación:
 - a. Asalariado/a
 - b. Autónomo
 - c. Trabajo no remunerado (voluntario/a, obras de caridad, etc.)
 - d. Desempleado/a (por motivos de salud)
 - e. Desempleado/a (por otros motivos)
 - f. Jubilado/a
 - g. Labores del hogar
 - h. Estudiante
 - i. Incapacitado/a
 - j. Otros _____

3. Datos Médicos

- ¿Cuál es su diagnóstico? _____
- Subtipo de Miastenia según la clasificación clínica de MGFA:
1 2a 2b 3a 3b 4a 4b 5
* ("a": predomina la debilidad en las extremidades y/o musculatura axial/ "b": debilidad musculatura bulbar)

- Edad de inicio de los síntomas _____
- Edad que tenía cuando le diagnosticaron MG: _____
- Primeros síntomas _____
- **Tratamiento farmacológico actual de la enfermedad (indicar la marca del fármaco):

1. _____	Duración _____	Dosis _____	Ef. secund. _____
2. _____	Duración _____	Dosis _____	Ef. secund. _____
3. _____	Duración _____	Dosis _____	Ef. secund. _____
4. _____	Duración _____	Dosis _____	Ef. secund. _____
5. _____	Duración _____	Dosis _____	Ef. secund. _____
6. _____	Duración _____	Dosis _____	Ef. secund. _____

- ¿Cuántas crisis miasténicas ha sufrido? _____
- ¿Cuándo sufrió la última crisis? _____
- ¿Cuántas hospitalizaciones relacionadas con la Miastenia? _____
- Intervenciones quirúrgicas _____
- Timectomía: SÍ, ¿Cuándo? _____ NO
 - Indique cuál fue su situación antes de la cirugía:
 - Hiperplasia
 - Timoma
 - Parapeoplaxeo
 - Timo normal
 - Carcinoma tímico
 - **Anticuerpos
 - Seropositiva (receptor de acetil-colina)
 - Seronegativa (MuSK)
 - Doble seronegativa
 - Desconozco
 - Indique toda la información que conozca de la intervención (parcial, completa, técnica utilizada, si le tuvieron que volver a intervenir etc.)

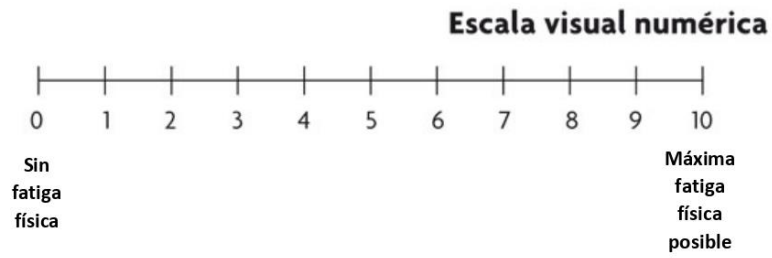
- ¿Alguna otra enfermedad? _____
- Consumo de sustancias:

Bebidas alcohólicas:	Tabaco:	Cafeína:
Todos los días (nº de copas):	Todos los días (nº de cigarros):	Todos los días (nº de tazas):
Fines de semana (nº de copas):	Fines de semana (nº de cigarros):	Fines de semana (nº de tazas):
Ocasionalmente (nº de copas):	Ocasionalmente (nº de cigarros):	Ocasionalmente (nº de tazas):
Nunca:	Nunca:	Nunca:

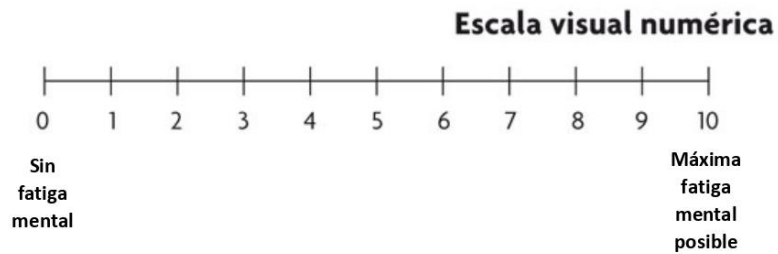
Anexo VI. Escala analógica visual

Escala visual numérica de fatiga:

Fatiga física:



Fatiga cognitiva (mental):



Anexo VII. Trabajos adicionales

García-Sanchoyerto, M., Amayra, I., Ruiz de Lazcano, A., Rodríguez, A. A., Anguiano, S., & Salgueiro, M. (2024). Clinical and Psychological Disturbances of Myasthenia Gravis: How Anxiety, Sleep Quality, and Thymectomy Interact. *Psychology International*, 6(4), 977-985.

<https://doi.org/10.3390/psycholint6040061>



Article

Clinical and Psychological Disturbances of Myasthenia Gravis: How Anxiety, Sleep Quality, and Thymectomy Interact

Maddalen García-Sanchoyerto ^{1,*}, Imanol Amayra ¹, Aitana Ruiz de Lazcano ¹, Alicia Aurora Rodríguez ¹, Samuel Anguiano ¹ and Monika Salgueiro ²

¹ Neuro-e-Motion Research Team, Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, University of Deusto, 48007 Bilbao, Spain; imanol.amayra@deusto.es (I.A.); a.ruizdelazcano@deusto.es (A.R.d.L.); aliciarodriguez.b@deusto.es (A.A.R.); sam.anguiano@opendeusto.es (S.A.)
² Department of Clinical and Health Psychology and Research Methodology, Faculty of Psychology, University of the Basque Country UPV/EHU, 20018 Donostia, Spain; monika.salgueiro@ehu.eus
* Correspondence: garcia.maddalen@deusto.es; Tel.: +34-944139377

Abstract: Background: Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune neuromuscular disease characterized by fatigue and muscle weakness. Previous research has noted a high incidence of psychological problems, particularly anxiety and depression, as well as alterations in sleep quality among patients with MG. The aim of this study was to assess depression, anxiety, sleep problems, and fatigue in individuals with MG and to analyze the relationships among these variables, as well as to determine the influence of corticosteroid use and thymectomy. Methods: The sample consisted of 72 participants, 42 belonging to the clinical group with MG and 30 healthy participants to the control group. The instruments used were Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and Fatigue Severity Scale (FSS). Results: The results showed that MG patients exhibited higher levels of fatigue, anxiety, depression, and poorer sleep quality compared to the control group ($p < 0.05$). Significant differences in sleep quality and anxiety levels were observed between thymectomized and non-thymectomized patients. Additionally, a positive correlation was found between anxiety symptoms and sleep quality. Conclusions: The study demonstrated the presence of anxious and depressive symptoms in patients with MG, as well as poorer sleep quality and increased fatigue, suggesting that MG affects not only neuromuscular function but also the psychological well-being of patients.

Keywords: myasthenia gravis; psychological impact; sleep impairment; fatigue; emotional wellbeing

 check for updates

Citation: García-Sanchoyerto, M.; Amayra, I.; Ruiz de Lazcano, A.; Rodríguez, A.A.; Anguiano, S.; Salgueiro, M. Clinical and Psychological Disturbances of Myasthenia Gravis: How Anxiety, Sleep Quality, and Thymectomy