

REMFI-Nº 3 (Azatioprina. Miastenia Gravis)

INTRODUCCIÓN PLANTEAMIENTO DE LA SITUACIÓN ACTUAL

1.- OBJETO DE ESTE RESUMEN

El objeto de este resumen es aportar unas recomendaciones de ayuda para el visado de inspección de azatioprina (AZA) en el tratamiento crónico de la miastenia gravis (MG), no autorizada oficialmente para esta indicación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) / *European Medicines Agency* (EMA). Se pretende facilitar y regular la prescripción, visado y dispensación de éste principio activo en el ámbito comunitario a través de los circuitos habituales.

2.- RESUMEN DE LA FICHA TÉCNICA DE LA AZATIOPRINA.

AZATIOPRINA Grupo farmacoterapéutico: Otros inmunosupresores (código ATC L04AX01)	
Presentaciones	Azatioprina 50 mg , 1 vial polvo para solución inyectable Azatioprina 50 mg, comprimidos recubiertos con película
Indicaciones autorizadas en España	Sólo o, generalmente en combinación con otros agentes (normalmente corticosteroides), en procesos en los que sea preciso modificar la respuesta inmunitaria: trasplantes de órganos (riñón, corazón e hígado), enfermedad inflamatoria intestinal de moderada a grave, esclerosis múltiple recurrente-remitente clínicamente definida, formas graves de enfermedades inmunitarias (como artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, polimiositis, hepatitis crónica activa autoinmune, pénfigo vulgar, poliarteritis nodosa, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática y pioderma gangrenoso).
Farmacocinética	Buena absorción vía oral. La azatioprina se metaboliza para formar 6-MP (6-mercaptopurina) y metilnitroimidazol. 6-MP se elimina principalmente en forma del metabolito oxidado inactivo ácido tiourico.
Posología	<i>Φ Uso en adultos y en niños:</i> Ajustada dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia hematológica. Para la mayoría de las enfermedades la dosis inicial es de 2-2,5 mg/kg/día por vía oral* que deberá ser ajustada, dentro de estos límites. Situaciones especiales - Insuficiencia renal y/o hepática, ancianos: las dosis debe ser la más baja posible dentro del rango normal. - Embarazo: No debe iniciarse tratamiento con azatioprina en pacientes embarazadas o en aquellas que pretendan estarlo en un futuro inmediato sin una cuidadosa valoración riesgo/beneficio.
Contraindicaciones	- Hipersensibilidad a 6-mercaptopurina (las personas con déficit hereditario de la enzima Tio Purina Metil Transferasa (TPMT) manifiestan una sensibilidad exagerada al efecto mielosupresor y son propensas a desarrollar una rápida mielosupresión). - Lactancia.
Interacciones	- Alopurinol/oxipurinol/tipurinol: se debe reducir la dosis de azatioprina una cuarta parte. - La azatioprina puede disminuir la eficacia anticoagulante de warfarina.
Efectos adversos	Muy frecuentes (>1/10): infecciones, mielosupresión y leucopenia y síntomas similares a la gripe. Frecuentes (≥1/100): trombocitopenia y náuseas. Característicos: Pancreatitis, colestasis y deterioro de las pruebas de función hepática (poco frecuente: ≥1/1.000).

Φ La dosis y la duración del tratamiento variarán de acuerdo con la enfermedad, su gravedad y la respuesta clínica obtenida. Esta puede no ser evidente hasta después de algunos días e incluso semanas o meses de iniciarse el tratamiento. Los comprimidos no deben dividirse, deben ser ingeridos enteros y administrarse con alimentos.

Los efectos terapéuticos pueden evidenciarse después de varias semanas o meses de tratamiento, provocando un efecto ahorrador de esteroides, y por tanto reduciendo la toxicidad asociada a altas dosis y uso prolongado de corticosteroides.

** Cuando la vía oral sea impracticable, se puede utilizar Azatioprina 50 mg polvo para solución inyectable por vía intravenosa únicamente y suspenderse tan pronto como pueda tolerarse la vía oral.*

En general, para cualquier inmunosupresor (incluidos los glucocorticoides) los efectos adversos son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento.

Son contraindicaciones y precauciones comunes a todos los inmunosupresores (incluidos los glucocorticoides) las siguientes situaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Mujeres embarazadas o en período de lactancia. Síndromes de inmunodeficiencia clínica o analíticamente evidentes. Administración conjunta de vacunas atenuadas de organismos vivos. Pacientes que están recibiendo otros inmunosupresores o radioterapia.

3.- SITUACIÓN ACTUAL DEL MEDICAMENTO EN LA COMUNITAT VALENCIANA

Durante el año 2012 se han prescrito en la Comunidad Valenciana un total de 5.874 tratamientos con azatioprina en 3.892 pacientes:

1. En 1.536 de ellos el diagnóstico que consta en la prescripción no se corresponde con ninguna de las indicaciones autorizadas en la ficha técnica, lo que supone un 26,15% de prescripciones fuera de indicación.
2. El diagnóstico de miastenia gravis consta en 188, que supone un 3,2% del total de prescripciones y un 12,24% de las prescripciones fuera de indicación.

4.- PROBLEMA DE SALUD

La MG es un trastorno autoinmune causado por la producción de anticuerpos frente a los receptores de acetilcolina postsinápticos de la unión neuromuscular, provocando el bloqueo de la transmisión de impulsos nerviosos hacia los músculos. Aproximadamente una persona cada 10.000 a 50.000 presenta esta patología cada año y su prevalencia es de alrededor de 60 casos por millón²⁻³.

La característica clínica distintiva de la MG es la debilidad muscular. Se distinguen hasta cuatro grupos según los síntomas:

- Grupo 1. MG ocular (restringida a la musculatura de los ojos).
- Grupo 2. MG generalizada, tanto leve (IIA) como moderada (IIB).
- Grupo 3. MG grave y de presentación aguda, con afectación respiratoria.
- Grupo 4. MG crónica, con implicación de la musculatura pélvica y de miembros inferiores.

Tratamiento de la MG

1. Tratamiento sintomático: Inhibidores de la colinesterasa (o anticolinesterásicos)
2. Inmunoterapia
 - a. Crónica: corticoides e inmunosupresores.
 - b. Rápida/aguda: plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas.
3. Cirugía: timectomía.

Tratamiento con inmunosupresores en la MG

En general, se puede incluir la inmunoterapia si se cumple para un paciente:

- Alcanza dosis máximas de anticolinesterásicos.
- No mejora de sus síntomas de MG (la respuesta no es adecuada). Aunque no hay una definición clara, en general se considera una RESPUESTA ADECUADA la ausencia de fatigabilidad muscular de forma que el paciente pueda desempeñar sus tareas habituales (actividades básicas de la vida diaria y actividad laboral).
- Presenta efectos adversos con anticolinesterásicos y/o con glucocorticoides.

En concreto se podrá emplear el inmunosupresor azatioprina en las formas graves** de enfermedades inmunitarias (como es el caso de la MG) cuando^{1,4}:

- El paciente no responda a los corticosteroides solos.*
- La dosis de corticosteroides necesaria produzca efectos adversos graves.*

- Los corticosteroides estén contraindicados.
- Fracaso de los inhibidores de la colinesterasa en el control de la MG generalizada grave o de la MG bulbar lentamente progresiva
- Pacientes NO respondedores: sin cambios o con empeoramiento (empeoramiento de más del 60% en la escala) en la escala numérica de la fuerza y la resistencia muscular para la evaluación clínica de la MG. Escala con cuatro niveles de discapacidad: ocular, generalizada, bulbar y respiratoria. Se compararán las puntuaciones totales de la escala antes y después del tratamiento.
- Pacientes con compromiso respiratorio (capacidad vital entre 15 y 25 mL/kg de peso), crisis respiratorias que requieran ventilación asistida y necesidad de recambio plasmático terapéutico.
- MG bulbar con contraindicaciones para el uso de tratamiento crónico con corticosteroides (cataratas, hipertensión, diabetes, osteoporosis, etc.)

****GRAVEDAD⁵** definida por la persistencia de al menos uno de los siguientes criterios a pesar del tratamiento con inhibidores de la colinesterasa y la corrección de eventuales factores agravantes: empeoramiento de la deglución, insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, déficit funcional que causa incapacidad laboral o importante disminución de la actividad cotidiana durante al menos 1 mes.

*Se entiende que se administraría corticoides junto con azatioprina.

5.- FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Evidencia del uso de inmunosupresores en MG

~~Actualmente en base a la evidencia científica existente es difícil establecer conclusiones clínicas útiles respecto al tratamiento inmunosupresor en la miastenia gravis.~~

La falta de conclusiones útiles es debida al pequeño número de ensayos controlados aleatorizados (además se trata de ensayos con diferentes diseños, en poblaciones pequeñas y con frecuencia a corto plazo), a que no existen pruebas claras de un beneficio para ninguno de los fármacos inmunosupresores usados más comúnmente (azatioprina, mofetil micofenolato, tacrolimus como monoterapia o en combinación con corticosteroides con o sin otras terapias).

Resumen de la evidencia del uso de AZA en el tratamiento de la MG¹⁻¹⁵

El tratamiento con azatioprina (AZA) disminuye los niveles de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina y ello, se relaciona con una buena respuesta terapéutica⁴. La evidencia disponible se remite a ensayos clínicos de diseño y número de pacientes muy limitado (Nivel de evidencia 1- de la SIGN) o a estudios observacionales de cohortes o no analíticos (nivel de evidencia 2-3). Respecto al grado de recomendación, oscila entre el A (ensayos clínicos aleatorizados directamente aplicables a la población de objeto cuyos resultados son consistentes) y C (Incluye estudios de cohortes con resultados consistentes directamente aplicables a la población objeto).

- Respuesta lenta (efectos a partir de meses 3-18).
- Disminuye la tasa de recaídas e incrementa la de remisión.
- Asociados a corticoides disminuyen el riesgo de progresión de la MG ocular a MG generalizada.
- Asociados a corticoides permiten reducir las dosis de éstos últimos.
- Requiere control hematológico y hepático: leucopenia y hepatotoxicidad.
- Antes de comenzar el tratamiento, los pacientes con MG se deben clasificar en función de si hay una afectación ocular o generalizada, un inicio precoz o tardío y de la existencia de anticuerpos positivos frente al receptor de acetilcolina o positivos frente a la tirosina cinasa específica del músculo (MuSK). También se debe tener en cuenta si se trata o no de una exacerbación aguda de MG. La mayoría de pacientes necesitan añadir inmunosupresores (prednisona con o sin AZA) al tratamiento sintomático con anticolinesterásicos.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE INSPECCIÓN:**1.- SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO**

Se utiliza azatioprina en MONOTERAPIA para aquellos pacientes con MIASTENIA GRAVE (gravedad definida por la persistencia de al menos uno de los siguientes criterios a pesar del tratamiento con inhibidores de la colinesterasa y la corrección de eventuales factores agravantes: empeoramiento de la deglución, insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, déficit funcional que causa incapacidad laboral o importante disminución de la actividad cotidiana durante al menos 1 mes) y CONTRAINDICACIONES PARA EL USO DE CORTICOIDES (específicamente en la MG BULBAR con contraindicaciones para el uso de tratamiento crónico con corticosteroides debido por ejemplo a cataratas, hipertensión, diabetes, osteoporosis).

Se utiliza AZATIOPRINA JUNTO CON CORTICOIDES A DOSIS BAJAS para pacientes:

- Con fracaso de los inhibidores de la colinesterasa (a dosis máximas) para el control de la MG (específicamente en la MG GENERALIZADA GRAVE y en la MG BULBAR lentamente progresiva)
- En los que la dosis y la duración prolongada del tratamiento con CORTICOSTEROIDES que se necesita administrar produzca EFECTOS ADVERSOS GRAVES.
- Con COMPROMISO RESPIRATORIO (capacidad vital entre 15 y 25 mL/kg de peso), CRISIS respiratorias que requieran VENTILACIÓN ASISTIDA y necesidad de RECAMBIO PLASMÁTICO.
- ~~Que no responden al tratamiento únicamente con corticoides o pacientes NO RESPONDEDORES~~ (sin cambios o con empeoramiento de más del 60% en la escala numérica de la fuerza y la resistencia muscular para la evaluación clínica de la MG; escala con cuatro niveles de discapacidad: ocular, generalizada, bulbar y respiratoria; se compararán las puntuaciones totales de la escala antes y después del tratamiento).

2.- POSOLOGÍA DE AZATIOPRINA EN MIASTENIA GRAVIS

La dosis y la duración del tratamiento variarán de acuerdo con la enfermedad, su gravedad y la respuesta clínica obtenida. Esta puede no ser evidente hasta después de algunos días e incluso semanas o meses de iniciarse el tratamiento. Los comprimidos deben ingerirse enteros y junto con alimentos.

Dosis: 2-2,5 mg/kg/día vía oral. Comenzar con 50 mg/día y tras una semana sin efectos adversos sistémicos aumentar la dosis 2-3 mg/kg/día. Dosis estándar: 150-200 mg/día.

3.- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO Y RETIRADA

No existe una duración del tratamiento con azatioprina determinada a priori, por lo que la misma vendrá dada por la respuesta clínica y la posible aparición de efectos adversos. Sí se conoce que los efectos de azatioprina son tardíos (inicio a los 3 -18 meses) y que deben realizarse controles analíticos (de acuerdo a lo aconsejado en la ficha técnica) y de respuesta clínica (en las primeras 8 semanas de instauración del tratamiento inmunosupresor de forma semanal y luego al menos mensualmente o cada 3 meses). La respuesta clínica se valorará comparativamente (antes y después de comenzar el tratamiento) con la escala numérica de la fuerza y la resistencia muscular para la evaluación clínica de la MG.

El tratamiento se retirará si aparecen efectos adversos que así lo requieran o si la respuesta clínica no es buena.

PRECAUCIONES

Los pacientes que están recibiendo un tratamiento inmunosupresor, tienen un elevado riesgo para desarrollar linfomas u otro tipo de tumores, principalmente cáncer de piel (melanoma y otros), sarcomas (de Kaposi y otros) y cáncer de cérvix *in situ*. También aumenta el riesgo de infecciones.

CONTROLES y SEGUIMIENTO A REALIZAR

Control analítico hematológico, de enzimas hepáticas, pruebas de infección y pruebas de función renal.

4.- DETALLES ADICIONALES EN LA SOLICITUD DEL VISADO DE INSPECCIÓN

El control del paciente corresponde a un facultativo especialista en neurología, por lo que tanto las prescripciones iniciales como las sucesivas para poder ser autorizadas deberán cumplir dicho requisito.

El informe clínico que el facultativo prescriptor debe remitir a inspección debe documentar los siguientes datos:

- Diagnóstico (tipo de MG) y evolución clínica (anamnesis), constando posibles brotes y tratamientos previos.
- Empleo de anticolinesterásicos, tiempo y dosis de uso, resultados obtenidos de efectividad y de tolerabilidad.
- Si se pretende utilizar AZA en monoterapia o asociados con corticoides o con anticolinesterásicos.
- Historia farmacoterapéutica indicando si el paciente toma medicamentos que potencialmente causan o agravan los cuadros miasténicos.
 - Aminoglucósidos, quinolonas, ampicilina, macrólidos, colistina, tetraciclinas
 - Gabapentina, fenitoína
 - Beta-bloqueantes, calcioantagonistas
 - Antiarrítmicos (propafenona, procainamida)
 - Metocarbamol
 - Toxina botulínica
 - Fenotiazinas, clorpromazina, litio
 - Diuréticos
 - Estatinas
 - Anticonceptivos
 - Antirretrovirales
 - Interferón alfa
 - Oxitocina

El diagnóstico afectado, según la CIE-9MC es:
358.0 Miastenia grave

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ficha técnica Inmurel®. Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Punga AR. Myasthenia gravis: new insights into the effect of MuSK antibodies and acetylcholinesterase inhibitors. En Huang FP. Autoimmune disorders. Current concepts and advances from bedside to mechanistic insights. Rijeka (Croatia) 2011. InTech.
3. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia Gravis. *Lancet* 2001;357(9274):2122-8.
4. Mantegazza R, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, Cornelio F. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol*. 1988;235(8):449-453.
5. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. A randomised clinical trial comparing prednisolone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of a second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(11):1157-1163.
6. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. Myasthenia Gravis Study Group. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998;50:1778-83.
7. Hurtado-García R, Escribano-Stablé JC, Pascual JC, Devesa P, Matarredona J, Hurtado-García R. Neutrophilic dermatosis caused by azathioprine hypersensitivity. *Int J Dermatol*. 2012;51(12):1522-5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04827.x.
8. Herrlinger U, Weller M, Dichgans J, Melms A. Association of primary central nervous system lymphoma with long-term azathioprine therapy for myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2000; 47:682-683.
9. Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. *Autoimmune Dis*. 2011; Article ID 847393, 6 pages. doi: 10.4061/2011/847393.

10. van Sonderen A, Wirtz PW, Verschuuren JJ, Titulaer MJ. Paraneoplastic syndromes of the neuromuscular junction: therapeutic options in myasthenia gravis, lambert-eaton myasthenic syndrome, and neuromyotonia. *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15(2):224-39. doi: 10.1007/s11940-012-0213-6.
11. A. Jani-Acsadi and R. P. Lisak, Myasthenia gravis. *Current Treatment Options in Neurology* 2010;12(3): 231-243.
12. Kumar and H. J. Kaminski. Treatment of myasthenia gravis. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2011;11:89-96.
13. B. M. Conti-Fine, M. Milani and H. J. Kaminski. Myasthenia gravis: past, present, and future. *Journal of Clinical Investigation* 2006;116(11):2843-2854.
14. Benatar M, Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD005081. DOI: 10.1002/14651858.CD005081.pub3.
15. Sathasivam S. Current and emerging treatments for the management of myasthenia gravis. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:313-23. doi: 10.2147/TCRM.S14015.

ANEXO: FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE. AZA en MG.

Se sabe que el tratamiento con azatioprina (AZA) disminuye los niveles de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina y que ello, se relaciona con una buena respuesta terapéutica. (Mantegazza R et al, J Neurol 1988;235:449-453)

La AZA se usa a menudo en pacientes que han recaído mientras estaban en tratamiento con prednisona o, como agentes ahorradores de corticoides, en pacientes que han estado recibiendo tratamiento con prednisona durante largos periodos de tiempo. Un práctica común en Europa es el inicio del tratamiento de la MG con corticosteroides y azatioprina en combinación.

Como agente inmunosupresor de primera línea se suele usar prednisona. Así en muchos países, AZA es la primera elección como fármaco inmunosupresor a largo plazo y suele asociarse a corticosteroides con la finalidad de lograr después emplear la dosis más baja posible. En estudios retrospectivos, y en algún ensayo clínico, se ha constatado que mejoran el 70-90% de los pacientes con MG tratados con azatioprina (bien en primera o en segunda línea)(Mantegazza R et al, J Neurol 1988;235:449-453; Myasthenia Gravis Clinical Study Group. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;53:1157-1163). Sin embargo, la respuesta es lenta (variando de 3 a 12 meses). En un ensayo doble-ciego en el que se comparó el uso oral de prednisolona en monoterapia frente al uso oral de prednisolona junto con AZA, se halló que los pacientes con el tratamiento en combinación tenían menos recaídas, mayor incidencia de remisión y que podían manejarse con dosis más bajas de corticosteroides. Los efectos beneficiosos de AZA no se vieron hasta 18 meses después. (Palace J, Neurology 1998;50:1778-1783)

~~Se emplea la monoterapia con prednisona en pacientes sin factores de riesgo para presentar complicaciones con el tratamiento corticosteroide. Algunos de los factores de riesgo de complicaciones con los corticosteroides son la obesidad, la diabetes, la hipertensión arterial y la osteopenia. Debido a este largo periodo de tiempo en el que AZA tarda en "hacer efecto", cuando se trata a pacientes en los que se precisa una respuesta rápida se consideran otras opciones terapéuticas.~~

El tratamiento con azatioprina se comienza con dosis de 50 mg al día. Y si después de una semana, no hay efectos adversos sistémicos, se aumenta la dosis de 2 a 3 mg/kg/día. Después de la prueba de dosis inicial, la mayoría de pacientes reciben 150-200 mg al día de AZA. En las primeras semanas de tratamiento un 10% de los pacientes sufren reacciones idiosincrásicas similares a una gripe y consistentes en fiebre, anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Estos síntomas se resuelven rápidamente al suspender el tratamiento con AZA y reaparecen al volver a exponer al paciente a AZA. La leucopenia y la hepatotoxicidad son otros de sus efectos adversos de importancia, por lo que mensualmente hay que hacer controles analíticos hematológicos y hepáticos. Además de reacciones alérgicas, poco frecuentes pero graves, el uso a largo plazo de azatioprina predispone al desarrollo de cáncer (como linfomas del SNC primarios) y aunque su teratogenia es controvertida se debe aconsejar el uso de medidas anticonceptivas eficaces en cualquiera de los miembros de la pareja en tratamiento con este inmunosupresor. (Hurtado-García R et al, Int J Dermatol. 2012; Herrlinger U; Ann Neurol 2000; 47:682-683) La relación causal de AZA y cáncer también es discutida porque aunque es un potencial riesgo del tratamiento a largo plazo es difícil establecer el riesgo absoluto al no poder diferenciar los efectos del fármaco con el incremento de riesgo de tumores al aumentar la edad. El riesgo de toxicidad medular grave se puede evaluar identificando a pacientes de alto riesgo mediante la medición, antes de empezar el tratamiento, de la actividad eritrocitaria de la enzima Tio Purina Metil Transferasa (TPMT).

De acuerdo a la revisión de Gilhus y colaboradores (Gilhus EN et al, Autoimmune Dis. 2011), antes de comenzar el tratamiento en los pacientes con MG se les debe clasificar, pues su respuesta terapéutica es diferente, en función de si hay una afectación ocular o generalizada, un inicio precoz o tardío y de si hay anticuerpos positivos frente al receptor de acetilcolina o positivos frente a la tirosina cinasa específica del músculo (MuSK). También se debe tener en cuenta si se trata o no de una exacerbación aguda de MG. Estos autores defienden que la mayoría de pacientes necesitan añadir al tratamiento sintomático (con anticolinesterásicos) inmunosupresores, siendo de estos los de primera línea prednisona/prednisolona con o sin AZA [van Sonderen A et al, Curr Treat Options Neurol. 2013; A. Jani-Acsadi et al, *Current Treatment Options in Neurology* 2010; V. Kumar et al, *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2011; B. M. Conti-Fine, M. Milani et al, *Journal of Clinical Investigation*, 2006]. Aunque hay una falta de evidencia científica formal, un ensayo clínico controlado (con placebo) y con aleatorización doble ciega en 34 pacientes con MG generalizada después de 3 años de tratamiento, demostró la superioridad de la combinación de prednisolona (a días alternos) y AZA 82,5 mg/kg/día frente a prednisolona (a días alternos) y placebo (63% de los pacientes del grupo activo con AZA estaban libres de corticosteroides frente el 20% de los del grupo

placebo). Este efecto no se hizo patente hasta el primer año. En este mismo ensayo la mediana de la dosis de prednisolona no difirió significativamente en los dos grupos de tratamiento a los 12 meses, pero sí a los 36 meses en el grupo de tratamiento combinado (sugiriendo que la AZA tiene un efecto ahorrador de corticosteroides) [J. Palace et al, *Neurology* 1998].

Además señalan que se debe tener una especial precaución respecto a los posibles efectos adversos asociados al uso de inmunosupresores en los niños y en mujeres en edad fértil, y que aunque se conoce bastante bien la patogénesis de la MG no sucede lo mismo con los mecanismos de acción de los inmunosupresores.

Una revisión del Grupo de Enfermedades Intramusculares de la Biblioteca Cochrane también concluyó que, aunque la literatura disponible de ensayos clínicos aleatorizados y controlados no permite establecer conclusiones significativas en cuanto a la eficacia de cualquier forma de tratamiento en la MG ocular, los datos provenientes de varios estudios observacionales de calidad razonablemente buena sugieren que los corticosteroides y la AZA podrían ser beneficiosos en la disminución del riesgo de progresión a MG generalizada (Benatar et al; Cochrane Database of Systematic Reviews 2012).

Sathasivam y colaboradores publicaron en el 2011 un artículo donde revisan los tratamientos recientes y emergentes para el manejo de la MG (S. Sathasivam, *Ther Clin Risk Manag.* 2011). En este sentido y centrándonos en el tratamiento con inmunosupresores a largo plazo y específicamente con AZA:

En el estudio de Mantegazza y colaboradores, el 75% (24/32) de los pacientes tratados con AZA en monoterapia mejoraron frente al 70% (40/57) de los pacientes tratados con una combinación de AZA y corticosteroides (Mantegazza R et al. *J Neurol.* 1988). Se partió de una cohorte "histórica" de pacientes en tratamiento puro con corticosteroides. En el grupo de tratamiento combinado (AZA y corticosteroides) se incluyeron tanto los pacientes resistentes a monoterapia (tanto de AZA como de corticosteroides). Para la evaluación clínica de los pacientes en este estudio se empleó una escala numérica de la fuerza y la resistencia muscular para la MG, reconociéndose cuatro niveles de discapacidad: ocular, generalizada,

bulbar y respiratoria. Se compararon las puntuaciones totales de la escala antes y después (los valores de la última escala) del tratamiento y se clasificó a los pacientes como: en remisión (pacientes sin síntomas ni signos de MG durante al menos 1 año sin tratamiento farmacológico), en remisión farmacológica (sin signos ni síntomas pero continúan con tratamiento farmacológico), con mucha mejoría (mejoría de más del 90% en la escala), con mejoría (mejoría entre el 60% y el 90%), sin cambios y con empeoramiento (empeoramiento de más del 60% en la escala). Se consideraron respondedores los pacientes con remisión, remisión farmacológica y mucha mejoría y los no respondedores, los pacientes sin cambios o con empeoramiento. La evolución clínica se caracterizó en función de la ocurrencia de compromiso respiratorio (capacidad vital entre 15 y 25 mL/kg de peso), número de crisis respiratorias que requerían ventilación asistida y necesidad de recambio plasmático terapéutico. Todos estos parámetros clínicos fueron a favor del tratamiento en monoterapia con AZA, pero también los efectos secundarios en general fueron más frecuentes en este grupo de pacientes y un paciente de este grupo sufrió una mielosupresión grave y hubo que suspender el tratamiento.

El ensayo clínico publicado por el Grupo de Miastenia Gravis, ensayo aleatorizado y abierto en 41 pacientes, encontró menos deterioro clínico en los primeros 60 meses (variable primaria: tiempo hasta la aparición del primer episodio de deterioro) en los tratados inicialmente con AZA y prednisolona que en los tratados con prednisolona sola, aunque no hubo diferencias de las mediciones (escala) de la fuerza muscular (Myasthenia Gravis Clinical Study Group; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993). En este ensayo el deterioro se definió por la aparición de empeoramiento en la deglución o insuficiencia respiratoria o caída de al menos 20 puntos en la escala muscular para la MG. Se observó que el tratamiento combinado produjo una mejoría clínica consistente en la remisión o déficits menores en la mitad de los pacientes después de dos años de tratamiento.

Lo mismo sucedió respecto a la ausencia de efectos diferenciales sobre la fuerza muscular en el ensayo de Palace y colaboradores (J. Palace et al, *Neurology* 1998).