

## REMI-Nº 5 (Micofenolato de mofetilo/Ácido micofenólico. 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 Micofenolato de Mofetilo (MMF) y Ácido Micofenólico (MPA) en el tratamiento crónico de la miastenia gravis (MG), no autorizada oficialmente para esta indicación por la AGEMED/EMEA. 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 MICOFENOLATO DE MOFETILO (MMF) Y ÁCIDO MICOFENÓLICO (MPA)

<b>MICOFENOLATO DE MOFETILO:</b> Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores selectivos (código ATC L04AA06)	
<b>Presentaciones</b>	Micofenolato de mofetilo 250 mg. 100 cápsulas Micofenolato de mofetilo 250 mg 300 cápsulas Micofenolato de mofetilo 500 mg, 50 comprimidos recubiertos con película Micofenolato de mofetilo 500 mg, 150 comprimidos recubiertos con película Micofenolato de mofetilo 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, 4 viales Micofenolato de mofetilo 1 gr./5 ml. polvo para suspensión oral, 1 frasco 110 g.
<b>Indicaciones autorizadas en España</b>	MMF en combinación con ciclosporina y corticoides está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alotéxico renal, cardíaco o hepático.
<b>Farmacocinética</b>	Tras la administración oral e intravenosa el micofenolato experimenta una metabolización rápida y completa a MPA su metabolito activo. La actividad inmunosupresora del MMF está correlacionada con la concentración de MPA. El micofenolato mofetilo es el éster 2 –morfolinoetílico del MPA. El MPA es un inhibidor potente selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato –deshidrogenasa, inhibe, por tanto, la síntesis de novo del nucleótido guanosina no incorporándose al ADN, por ello tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos T y B que en otras células.
<b>Posología</b>	En <u>trasplante renal</u> , la dosis recomendada en adultos es de 1 g. administrado 2 veces al día (dosis diaria total = 2 gr.), en niños y adolescentes (de 2 a 18 años) se ajustará la dosis en función de la superficie corporal administrando 600 mg./m <sup>2</sup> en dos veces/día y un máximo de 2 gr./día. Es necesario tener una superficie corporal mínima de 1,5 m <sup>2</sup> y tener más de dos años. Los trasplantados renales con insuficiencia renal crónica grave no deben recibir dosis superiores a 1gr./ 2 veces al día. Si presentan insuficiencia hepática grave no precisan ajuste de dosis. El rechazo del riñón trasplantado no provoca cambios en la farmacocinética del MPA por lo que no es necesario disminuir dosis o interrumpir el tratamiento con MMF.  En <u>trasplante hepático y cardíaco</u> , la dosis recomendada es de 1,5 mg., 2 veces al día (dosis diaria total = 3 gr.). En niños no existen datos.

<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad al micofenolato de mofetilo, al ácido micofenólico, lactancia, embarazo.
<b>Principales interacciones</b>	<p>Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.</p> <p>Aciclovir y ganciclovir: Son fármacos que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular, cuando está deteriorada la función renal puede elevarse la concentración de ambas sustancias. Se recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes.</p> <p>Lo mismo ocurre con probenecid u otras sustancias con secreción tubular renal que pueden ver modificadas su concentración plasmática.</p> <p>Los antiácidos e inhibidores de la bomba de protones, así como la colestiramina, los medicamentos que interfieren en la circulación enterohepática y la rifampicina, pueden reducir la eficacia del MMF.</p> <p>Los anticonceptivos orales no se vieron modificados por la administración simultánea del MMF y no se ha establecido el balance beneficio/riesgo del micofenolato mofetilo en combinación con tacrolimus o sirolimus.</p> <p>Las vacunas con organismos vivos no deben administrarse a pacientes con respuesta inmune deteriorada y la respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida.</p>
<b>Efectos adversos principales</b>	<p><u>Muy frecuentes</u> (<math>\geq 1/10</math>): sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster, leucopenia, trombocitopenia, anemia, vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas.</p> <p><u>Frecuentes</u> (<math>&gt; 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>): Infecciones e infestaciones, cáncer cutáneo y tumor benigno de la piel.</p>
	<p>Panцитopenia, leucocitosis, trastornos metabólicos y de la nutrición, trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso, trastornos vasculares, respiratorios, gastrointestinales, hepatobiliares, trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo, artralgias, alteración renal y trastornos generales: astenia, malestar general, escalofríos ...</p> <p><u>Característicos</u>: frecuentes (hiperplasia gingival, colitis por citomegalovirus, pancreatitis).</p> <p>No conocemos frecuencia: infecciones graves con riesgo para la vida, agranulocitosis, neutropenia, aplasia eritrocitaria pura, casos aislados de morfología anormal de neutrófilos, reacciones de hipersensibilidad, trastornos congénitos y trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.</p>

<b>ÁCIDO MICOFENÓLICO: Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores selectivos (código ATC L04AA06)</b>	
<b>Presentaciones</b>	Ácido micofenólico 360 mg 90 comprimidos gastrorresistentes. Cada comprimido gastrorresistente contiene 360mg. de ácido micofenólico (como micofenolato de sodio).
<b>Indicaciones autorizadas en España</b>	Está indicado en combinación con ciclosporina y corticosteroides para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a un trasplante renal alogénico.
<b>Farmacocinética</b>	El micofenolato de sodio se absorbe considerablemente tras la administración oral. El MPA se metaboliza principalmente mediante la glucuronil transferasa que lo convierte en el glucurónido fenólico del MPA, glucurónido del ácido micofenólico (MPAG), El MPAG es el principal metabolito del MPA y no manifiesta actividad biológica. La semivida del MPAG es más larga que la del MPA, casi 16 horas y su aclaramiento es de 0,45 l/h. La mayor parte del MPA se elimina en la orina en forma de MPAG. El MPAG secretado en la bilis, se desconjuga por la flora intestinal y el MPA resultante puede ser reabsorbido y producir un 2º pico de concentración alrededor de las 6-8 horas. La exposición global muestra una variabilidad inferior a la C valle.
<b>Posología</b>	La dosis recomendada es de 720 mg., administrados 2 veces al día (dosis diaria de 1.440 mg.), esta dosis corresponde a 1 g. de micofenolato de mofetilo administrado 2 veces al día (dosis diaria de 2 g.) en términos de contenido de ácido micofenólico (MPA). No se dispone de datos suficientes que apoyen la

	eficacia y seguridad de ácido micofenólico en niños y adolescentes. La dosis en ancianos es la misma; no se precisa ajuste de dosis ante insuficiencia hepática grave ni durante los episodios de rechazo del trasplante renal, ni en pacientes que experimenten función retardada del injerto renal en el postoperatorio. En pacientes con insuficiencia renal grave la dosis diaria no debe exceder de 1.440 mg.
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad al micofenolato de sodio, ácido micofenólico, micofenolato mofetilo o a alguno de los excipientes. Lactancia y embarazo.
<b>Principales interacciones</b>	Con Aciclovir y Ganciclovir: se producen un aumento de los niveles de MPAG y de estos fármacos. En caso de insuficiencia renal es necesario un control cuidadoso del paciente y ajuste de la dosis de aciclovir y ganciclovir. El uso crónico de antiácidos con Mg y Al puede reducir la eficacia, lo mismo ocurre con la colestiramina y otros fármacos que se unen a ácidos biliares. La ciclosporina no modifica la posología recomendada. Con el tacrolimus existe variabilidad debiendo realizarse una monitorización clínica estrecha cuando se plantee un cambio de un inhibidor de la calcineurina a otro. Las vacunas de Organismos vivos no deben administrarse. La respuesta de anticuerpos frente a otras vacunas puede verse reducida.
<b>Efectos adversos principales</b>	<u>Muy frecuentes</u> ( $\geq 1/10$ ): Infección viral, bacteriana, fúngica, diarrea. <u>Frecuentes</u> ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ): Infección vías respiratorias altas, neumonía, anemia, trombocitopenia, cefalea, tos, trastornos gastrointestinales (distensión abdominal, dolor, dispepsia, náuseas...), alteración parámetros función hepática y aumento de creatinina en sangre, fatiga, pirexia. <u>Característicos</u> : Infecciones graves a veces potencialmente letales, neutropenias, leucopenia, aplasia pura de glóbulos rojos, casos aislados de morfología anormal de neutrófilos, colitis, gastritis por CMV, perforación intestinal, úlceras gástricas y úlceras duodenales.

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

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 4.987 tratamientos con micofenolato de mofetilo/ácido micofenólico, para un total de 3.019 pacientes:

1. En 2.011 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 40.32% de prescripciones fuera de indicación.
2. El diagnóstico de miastenia gravis consta en 66, que supone un 1.32% del total de prescripciones y un 3.28% de las prescripciones fuera de indicación.

La presentación más prescrita fue micofenolato de mofetilo 500 mg (360 mg) 50 comprimidos.

### 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 millón<sup>3-4</sup>.

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 severa 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 (no respuesta 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 glucocorticoides y/o anticolinesterásicos, entre los que se encuentran las alteraciones digestivas, dolor abdominal, hipersalivación, hipersecrección bronquial, lagrimeo, sudoración excesiva, micción y defecación involuntarias, miosis, nistagmo, bradicardia, bloqueo cardíaco, arritmias, hipotensión arterial, debilidad, fasciculación, parálisis, agitación, pesadillas.

En concreto se podrá emplear el inmunosupresor MMF en las formas graves\*\* de enfermedades inmunitarias (como es el caso de la MG) cuando<sup>5-17</sup>:

- el paciente no responda a los corticosteroides solos.
- la dosis de corticosteroides necesaria produzca efectos adversos graves.
- cuando 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 90% 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.)

\*\*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.

## 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 aleatorios (además se trata de ensayos con diferentes diseño, 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, mofetilmicofenolato, tacrolimus como monoterapia o en combinación con corticosteroides con o sin otras terapias).

#### Resumen de la evidencia del uso de MMF en el tratamiento de la MG<sup>5-17</sup>

El tratamiento con MMF disminuye los niveles de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina. No existen pruebas claras del beneficio de MMF en la MG. 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).

- MMF es efectivo en monoterapia o asociado a corticoides o anticolinesterásicos.
- Respuesta en pacientes timectomizados o tratados previamente con corticoides, ciclosporina o azatioprina.
- 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 o no. La mayoría de pacientes necesitan añadir inmunosupresores (prednisona con o sin azatioprina) al tratamiento sintomático con anticolinesterásicos.

### CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE INSPECCIÓN:

#### 1.- SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Se utiliza MMF, solo o en combinación con anticolinesterásicos o corticoides:

- Con fracaso o intolerancia 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).
- Cuando no pueda utilizarse azatioprina, presente toxicidad o la respuesta haya sido insuficiente.
- En los casos en que la dosis y la duración prolongada del tratamiento con CORTICOSTEROIDES que se necesita administrar produzca EFECTOS ADVERSOS GRAVES.
- Casos 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 MICOFENOLATO DE MOFETILO Y ÁCIDO MICOFENOLICO 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 no deben ser divididos, deben ser ingeridos enteros y administrarse con alimentos.

Dosis Micofenolato de mofetilo: 1 g administrado 2 veces al día (dosis diaria total = 2 gr.).

Dosis Ácido micofenólico: 720 mg/12horas vía oral (equivale a 2 gramos de micofenolato de mofetilo).

### 3.- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO Y RETIRADA

No existe una duración del tratamiento con MMF determinada a priori, por lo que la misma vendrá dada por la respuesta clínica y la posible aparición de efectos adversos.

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 evolución 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, 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 tolerancia.
- Si se pretende utilizar MMF en monoterapia o asociados con corticoides o con anticolinesterásicos.
- Historia farmacoterapéutica incluyendo los medicamentos que potencialmente causan o agravan los cuadros miasténicos en caso de que el paciente los haya tomado en algún momento:
  - Antibióticos: aminoglucósidos, quinolonas, ampicilina, macrólidos, colistina, tetraciclinas.
  - Antiepilépticos: Gabapentina, fenitoína
  - Beta-bloqueantes, antagonistas del calcio, verapamilo
  - Antiarrítmicos: propafenona, procainamida.
  - Metocarbamol
  - Toxina botulínica.
  - Fenotiazinas, clorpromazina, litio.
  - Diuréticos.
  - Estatinas
  - Anticonceptivos.
  - Antirretrovirales.
  - Interferon alfa.
  - Oxitocina.

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

358.0 Miastenia grave

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ficha técnica Cellcept®. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Ficha técnica Myfortic®. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
3. 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.
4. Vincent A. Myasthenia Gravis. *Lancet* 2001;357(9274):2122-8.
5. 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.
6. 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.
7. A. Jani-Acsadi and R. P. Lisak, Myasthenia gravis. *Current Treatment Options in Neurology* 2010;12(3): 231–243.
8. Kumar and H. J. Kaminski. Treatment of myasthenia gravis. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2011;11:89–96.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Agentes inmunosupresores para la miastenia gravis (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
13. Cos L, Mankodi AK, Tawil R, Thornton CA. Mycophenolate mofetil (MyM) is safe and well tolerated in myasthenia gravis (MG). *Neurology* 2000;54(Suppl 3):A137.
14. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology* 2001;56(1):97-9.
15. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56(1):94-6.
16. <sup>a</sup>Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology* 2003;61(10):1438-40.
17. <sup>b</sup>Meriggioli MN, Rowin J. Single fiber EMG as an outcome measure in myasthenia gravis: results from a double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2003;20(5):382-5.

ANEXO: FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE. MMFen MG.

Se han publicado los resultados preliminares de tres ensayos abiertos de mofetilmicofenolato (MMF) para la MG. En el primer ensayo (Cos 2000), 15 de cada 22 participantes (68%) tratados durante dos a 18 meses mejoraron significativamente. Se observó mejoría en tres de cada cinco participantes que recibían la monoterapia, cuatro de cada siete participantes que anteriormente no respondían a la azatioprina y siete de cada diez participantes con tratamiento de combinación con corticosteroides. En el segundo ensayo, se reclutaron 12 participantes que no respondían a los corticosteroides, la azatioprina, la ciclosporina o timentomía o a los tres (Ciafaloni 2001). Ocho participantes (67%) mejoraron significativamente después de seis meses de tratamiento. En el tercer ensayo, no está claro cuántos de los 32 participantes habían sido sometidos a timentomía o no respondieron a los corticosteroides, la azatioprina, la ciclosporina o el metotrexato o los tres (Chaudhry 2001). Diecinueve participantes (59%) mejoraron significativamente después de un promedio de 11 meses de tratamiento. Un análisis retrospectivo del uso de MMF en 85 participantes, 48 de los cuales habían sido sometidos a timentomía y 66 recibían diversas combinaciones de corticosteroides, ciclosporina, azatioprina y metotrexato, indicó mejoría en 73% de participantes (Meriglioli 2003a).

En un estudio de 5 meses de duración sobre 14 pacientes tan solo se apreciaron leves mejorías de la MG en aproximadamente un 20% de los pacientes, tanto los asignados al grupo de MMF como al del placebo (MMF o placebo en monoterapia, con corticoides o con ciclosporina) (Meriglioli 2003b).

De acuerdo a la revisión de Gilhus y colaboradores (Gilhus 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 o no. 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 2013; Jani-Acsadi 2010; V. Kumar 2011; Conti-Fine 2006].