

## Resumen de la Evidencia: Medicamentos Fuera de Indicación de ficha técnica

### REMI-Nº 18. ÁCIDO MICOFENÓLICO EN MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

#### INFORMACIÓN IMPORTANTE:

Los resúmenes REMFI son documentos de consulta para la Agencia Valenciana de Salud, cuando no existan alternativas farmacoterapéuticas comercializadas o autorizadas que sean apropiadas para tratar a un paciente individual para una cierta indicación.

Este resumen de la evidencia proporciona información tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes, con la finalidad de tomar decisiones, y refrendar la elaboración y la actualización de guías y protocolos locales.

Se han revisado críticamente las fortalezas y debilidades de la evidencia más relevante publicada hasta la fecha de elaboración del documento, pero este documento **NO ES UNA GUIA DE LA AVS, ni se debe de considerar como unas recomendaciones válidas para su uso en la práctica clínica habitual.**

Son recomendaciones de uso en los supuestos especificados en el artículo 13 del Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

#### INTRODUCCIÓN: PLANTEAMIENTO DE LA SITUACIÓN ACTUAL

##### 1.- OBJETO DE ESTE RESUMEN

Este resumen de la evidencia proporciona información tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes con la finalidad de tomar decisiones y refrendar la elaboración y la actualización de guías y protocolos locales, sobre la inmunosupresión en miopatías inflamatorias.

Su objetivo es la normalización de la utilización de ácido micofenólico, sin indicación aprobada en ficha técnica, en el esquema de inmunosupresión en miopatías inflamatorias, tanto en paciente adulto como pediátrico.

Ácido Micofenólico (nivel ATC 5): incluye los principios activos Micofenolato de Mofetilo y Micofenolato sódico.

##### 2.- RESUMEN DE LA FICHA TÉCNICA DE LOS INMUNOSUPRESORES

MICOFENOLATO DE MOFETILO:	
<b>Grupo farmacoterapéutico</b>	Inmunosupresores selectivos (código ATC L04AA06)
<b>Presentaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Micofenolato de mofetilo 250 mg. 100 cápsulas</li> <li>▪ Micofenolato de mofetilo 250 mg 300 cápsulas</li> <li>▪ Micofenolato de mofetilo 500 mg, 50 comprimidos recubiertos con película</li> <li>▪ Micofenolato de mofetilo 500 mg, 150 comprimidos recubiertos con película</li> <li>▪ Micofenolato de mofetilo 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, 4 viales</li> <li>▪ Micofenolato de mofetilo 1 gr./5 ml. polvo para suspensión oral, 1frasco 110 g.</li> </ul>

<p><b>Indicaciones autorizadas en España</b></p>	<p>MMF en combinación con ciclosporina y corticoides está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a <b>trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático</b>.</p>
<p><b>Farmacocinética</b></p>	<p>Tras la administración oral e intravenosa el micofenolato experimenta una metabolización rápida y completa a MPA su metabolito activo.</p> <p>La actividad inmunosupresora del MMF está correlacionada con la concentración de MPA. El micofenolato mofetilo es el éster 2 –morfolinoetílico del MPA.</p> <p>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.</p>
<p><b>Posología</b></p>	<p>En <b>trasplante renal</b>, 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.</p> <p>En <b>trasplante hepático y cardíaco</b>, la dosis recomendada es de 1,5 mg., 2 veces al día (dosis diaria total = 3 gr.). En niños no existen datos.</p>
<p><b>Contraindicaciones</b></p>	<p>Hipersensibilidad al micofenolato de mofetilo o al ácido micofenólico.</p> <p>Lactancia, embarazo.</p>
<p><b>Principales interacciones</b></p>	<p>Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.</p> <p><b>Aciclovir y ganciclovir.</b> 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 <b>probenecid</b> u otras sustancias con secreción tubular renal que pueden ver modificadas su concentración plasmática.</p> <p>Los <b>antiácidos</b> e <b>inhibidores de la bomba de protones</b>, así como la <b>colestiramina</b>, los medicamentos que interfieren en la circulación enterohepática y la <b>rifampicina</b>, 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><b>Las vacunas con organismos vivos</b> no deben administrarse a pacientes con respuesta inmune deteriorada y la respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida.</p>

**Efectos adversos  
principales**

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster, leucopenia, trombocitopenia, anemia, vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas.

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Infecciones e infestaciones, cáncer cutáneo y tumor benigno de la piel. Pancitopenia, 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 ...

Característicos: frecuentes (hiperplasia gingival, colitis por citomegalovirus, pancreatitis).

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.

<b>MICOFENOLATO SÓDICO:</b>	
<b>Grupo farmacoterapèutic</b>	Inmunosupresores selectivos (código ATC L04AA06)
<b>Presentaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Myfortic 180 mg comprimidos gastrorresistentes, 100 comprimidos</li> <li>▪ Myfortic 360 mg comprimidos gastrorresistentes, 50 comprimidos</li> </ul>
<b>Indicaciones autorizadas en España</b>	Myfortic está indicado en combinación con ciclosporina y corticosteroides para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a un <b>trasplante renal alogénico</b> .
<b>Farmacocinética</b>	<p>El micofenolato de sodio se absorbe considerablemente tras la administración oral.</p> <p>El MPA se metaboliza principalmente mediante la glucuronil transferasa que lo convierte en el glucurónido fenólico del MPA, glucurónido del ácido micofenólico (MPAG).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<b>Posología</b>	<p>La dosis recomendada es de 720 mg administrados dos veces al día (dosis diaria de 1.440 mg). Esta dosis de micofenolato de sodio corresponde a 1 g de micofenolato mofetilo administrado dos veces al día (dosis diaria de 2 g) en términos de contenido de ácido micofenólico (MPA).</p> <p>En los pacientes con trasplante renal <i>de novo</i> el tratamiento con Myfortic debe iniciarse dentro de las 72 horas posteriores al trasplante.</p> <p><u>Población pediátrica y adolescentes</u></p> <p>No se dispone de datos suficientes que apoyen la eficacia y seguridad de Myfortic en niños y adolescentes. Se dispone de escasos datos farmacocinéticos sobre los pacientes pediátricos con trasplante renal.</p> <p><u>Población de edad avanzada</u></p> <p>La dosis recomendada en pacientes ancianos es de 720 mg dos veces al día.</p> <p><u>Pacientes con insuficiencia renal</u></p> <p>No se precisan ajustes de dosis en pacientes que experimenten función retardada del injerto renal en el postoperatorio. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben ser controlados cuidadosamente y la dosis diaria de Myfortic no debe exceder de 1.440 mg.</p> <p><u>Pacientes con insuficiencia hepática</u></p> <p>No se precisan ajustes de dosis en pacientes con trasplante renal afectados de una insuficiencia hepática grave.</p> <p><u>Tratamiento durante los episodios de rechazo</u></p> <p>El rechazo del trasplante renal no induce cambios en la farmacocinética del ácido micofenólico (MPA); no es necesario modificar la posología ni interrumpir la administración de Myfortic.</p>

<b>Contraindicaciones</b>	<p>Hipersensibilidad al micofenolato de sodio, ácido micofenólico o micofenolato mofetilo o a alguno de los excipientes.</p> <p>Myfortic está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos altamente efectivos.</p>
<b>Principales interacciones</b>	<p>Se han comunicado las siguientes interacciones entre MPA y otros fármacos:</p> <p><u>Aciclovir y ganciclovir</u></p> <p>No se ha estudiado el potencial de mielosupresión en pacientes que reciben tratamiento con Myfortic y aciclovir o ganciclovir. Cuando aciclovir/ganciclovir y Myfortic se administran concomitantemente, cabe esperar un aumento de los niveles de glucurónido del ácido micofenólico (MPAG) y de aciclovir/ganciclovir, posiblemente como resultado de una competición por la vía de secreción tubular.</p> <p><u>Agentes gastroprotectores</u></p> <p>Antiácidos que contengan magnesio y aluminio se pueden utilizar de forma intermitente para el tratamiento de la dispepsia ocasional. Sin embargo, no se recomienda el uso diario, crónico de antiácidos que contengan magnesio y aluminio con Myfortic, debido al potencial para disminuir la exposición del MPA y reducir la eficacia.</p> <p><u>Colestiramina y fármacos que se unen a los ácidos biliares</u></p> <p>Debería tenerse precaución cuando se coadministran fármacos o tratamientos que puedan unirse a los ácidos biliares, como los secuestradores de ácidos biliares o carbón activado vía oral, debido al potencial para disminuir la exposición del MPA y por lo tanto, reducir la eficacia de Myfortic.</p> <p><u>Ciclosporina</u></p> <p>Cuando se administra conjuntamente con Myfortic, la ciclosporina puede disminuir la concentración de MPA (en un 20% aproximadamente, extrapolado de los datos de micofenolato mofetilo), pero se desconoce exactamente en qué medida ya que no se ha estudiado esta interacción. Sin embargo, no modifica la posología recomendada de Myfortic.</p> <p><u>Vacunas de organismos vivos</u></p> <p>No deben administrarse este tipo de vacunas a pacientes con alteración de la respuesta inmunitaria. La respuesta de anticuerpos frente a otras vacunas puede verse reducida.</p>
<b>Efectos adversos principales</b>	<p><u>Muy frecuentes</u> (<math>\geq 1/10</math>): Infección viral, bacteriana, fúngica, diarrea.</p> <p><u>Frecuentes</u> (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>): 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.</p> <p><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.</p>

### 3.- SITUACIÓN ACTUAL DEL MEDICAMENTO EN LA COMUNITAT VALENCIANA

Las siguientes tablas están basadas en los datos suministrados por la Dirección General de Farmacia, relativos a las prescripciones del año 2016. Se ha tomado como Dosis diaria definida (DDD) de Micofenolato sódico 2 x 720 mg = 1440 mg. equivalentes a 2000 mg de micofenolato de mofetilo. A partir de la posología se ha calculado la DDD de cada tratamiento y se han tenido en cuenta solo los días de tratamiento comprendidos entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2016. Con esto se ha determinado el número de DDD en el año 2016 asociados a cada prescripción.

Un resumen de lo más relevante de la distribución de la prescripción según el diagnóstico asociado a la misma es el que se recoge en la tabla siguiente:

**Distribución de las prescripciones por diagnóstico.  
Año 2016.**

Código	Diagnóstico	DDD totales	% DDD
V42.X	Trasplantes	526.988	74,0%
710.X, 695.X	Enfermedades difusas de tejidos conectivos <sup>1</sup> + afecciones eritematosas	47.342	6,6%
358.X	Miastenia gravis	33.257	4,7%
580X,581.X, 582.X, 583.X, 585X	Nefropatías <sup>2</sup>	27.554	3,9%
446.X, 447.X	Vasculitis	9.767	1,4%
070.X y 571.X	Hepatopatías crónicas <sup>3</sup>	5.781	0,8%
694X	Dermatosis Bullosa	4.624	0,6%
996.X	Complicaciones de órgano trasplantado	4.296	0,6%
<b>359.X</b>	<b>Distrofias musculares y Miopatías</b>	<b>3.759</b>	<b>0,5%</b>
	Resto <sup>4</sup>	49.121	6,9%
	<b>TOTAL</b>	<b>712.487</b>	

<sup>1</sup>: Incluye lupus eritematoso

<sup>2</sup>: Incluye síndrome nefrótico, nefrítico, nefropatía crónica y glomerulonefritis

<sup>3</sup>: Incluye cirrosis.

<sup>4</sup>: Incluye 190 códigos diagnósticos diferentes agrupados a 3 dígitos.

El código 359.X es el que incluye las miopatías. De acuerdo con los datos anteriores, se ha registrado este código en 24 pacientes, cuya distribución por centros es la que se recoge en la siguiente tabla.

**Distribución de las prescripciones con código diagnóstico 359.X.**

**Año 2016.**

CENTRO	PACIENTES	DDD
CA Algemesi	1	13
H. Francesc de Borja	2	475
C.H.Gral.Univ.de Valencia	2	338
H. Gral. Univ. de alicante	2	475
H. Vega Baja	1	50
H. Universitario san juan	1	63
H.Gral.Univ. de Castellon	2	363
H. Denia	2	22
H. Universit. Vinalopo	2	800
H. Univ. I Politec. La Fe	9	1.163
<b>TOTAL</b>	<b>24</b>	<b>3.759</b>

**4.- PROBLEMA DE SALUD (1,2)**

Las miopatías adquiridas son un grupo heterogéneo de miopatías. Entre ellas destacan los siguientes subgrupos:

- Miopatías tóxicas
- Miopatías endocrinas o asociadas a enfermedades sistémicas.
- Miopatías inflamatorias

Su manejo clínico requiere una valoración en ocasiones de forma urgente/preferente, fundamentalmente en aquellas de etiología inflamatoria o tóxica. Puede ser necesaria la realización de biopsia muscular de forma urgente e inicio precoz de tratamiento. En las tóxicas la identificación del agente implicado es muy importante para poder retirarlo y tomar las medidas apropiadas.

El diagnóstico se basa en datos clínicos y pruebas complementarias, las cuales se detallan en el algoritmo del Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares de la Sociedad Española de Neurología, página 44-45.

En el plano terapéutico se han producido en los últimos años notables avances fundamentalmente en el campo de las miopatías inflamatorias por la aparición de nuevas terapias inmunomoduladoras.

**Miopatías inflamatorias**

Las miopatías inflamatorias (MI) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas y potencialmente tratables del músculo esquelético, caracterizadas por la aparición de debilidad muscular y la presencia de signos inflamatorios en la biopsia muscular.

Su etiología es desconocida, pero en su patogenia se implican mecanismos autoinmunitarios, lo cual viene apoyado por la presencia de autoanticuerpos, su asociación con otras enfermedades autoinmunes y su respuesta a terapias inmunosupresoras.

Clásicamente se han diferenciado tres entidades con características clínicas, de laboratorio y patológicas propias y distintivas:

- Polimiositis (PM)
- Dermatomiositis (DM)
- Miopatía por cuerpos de inclusión (MCI).

En los últimos años se han identificado nuevos subgrupos y síndromes dentro de las MI. Entre ellos se engloban la miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM), la miopatía inflamatoria con abundantes macrófagos (IMAN), la miopatía necrosante con anticuerpos anti-SRP y la miopatía con anticuerpos anti-Jo.

Independientemente del subtipo, las MI deben manejarse por un médico con experiencia en estas enfermedades y requieren una valoración clínica y un diagnóstico precoz para aplicar los tratamientos más adecuados de forma temprana. Por otro lado el diagnóstico diferencial es amplio e incluye las distrofias musculares dado que algunas de ellas (por ej, las disferlinopatías o la distrofia facioescapulohumeral) pueden mostrar inflamación, pudiendo confundirse con una MI.

### **Manifestaciones clínicas:**

Las MI suelen presentarse como una debilidad muscular progresiva a lo largo de semanas o meses, aunque se han descrito casos agudos. Se suele afectar la musculatura proximal. La musculatura flexora del cuello y de la orofaringe se afectan con frecuencia, produciendo disfagia. En la MCI el curso suele ser más insidioso o crónico y es frecuente la afectación precoz de la musculatura distal, como los extensores del pie-tobillo y flexores del carpo, junto con debilidad en cuádriceps. La musculatura extraocular nunca se ve afecta, a diferencia de lo que ocurre en la miastenia gravis. Las mialgias son poco frecuentes, apareciendo en menos del 30% de los casos.

Las manifestaciones cutáneas son propias de la DM. Pueden aparecer de forma concomitante o preceder a las manifestaciones musculares. Las lesiones cutáneas típicas incluyen: eritema en heliotropo, eritema de la cara, cuello, parte anterior del tórax (signo de la V), hombros y espalda (signo del chal), rodillas codos y maléolos; pápulas o signo de Gottron anormalidades periungueales; "manos de mecánico"; calcinosis y paniculitis (características de la DM juvenil). A veces, las manifestaciones cutáneas no se acompañan de afectación muscular, lo que se conoce como DM amiopática

Pueden aparecer síntomas de otros órganos y manifestaciones sistémicas. Por su implicación pronóstica destaca la afectación pulmonar, consecuencia de la debilidad muscular o secundaria a una enfermedad pulmonar intersticial y la afectación cardíaca en forma de trastornos del ritmo o miocarditis. Otras manifestaciones sistémicas incluyen artralgias, malestar general, astenia, fiebre, pérdida de peso y fenómeno de Raynaud.

Las MI pueden aparecer en asociación con otras enfermedades autoinmunes y conectivopatías como la esclerodermia, lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). La gravedad de la miopatía es variable, habiéndose descrito desde formas leves a graves. El término síndrome de solapamiento (overlap syndrome) hace referencia al hecho de compartir ciertos síntomas y signos con algunas conectivopatía.

La asociación de MI y neoplasia se ha descrito en numerosos trabajos, especialmente en pacientes de edad más avanzada. Sin embargo, sólo en la DM se ha demostrado una frecuencia de cáncer significativamente mayor (15%) al de la población general. Las neoplasias más frecuentemente descritas son de ovario, tracto gastrointestinal, pulmón, mama y linfomas no-Hodgkin.

### **Fisiopatología:**

La DM se considera una microangiopatía mediada a nivel humoral, mientras que la PM resulta de la respuesta celular inmunomediada contra las fibras musculares, a través del HLA.

La MCI presenta a nivel patológico datos que sugieren una patogenia degenerativa, con vacuolización y depósitos de proteínas como amiloide o tau, de forma similar a lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer.

### **Diagnóstico:**

El diagnóstico de sospecha clínico se verá apoyado por las pruebas complementarias, siendo de especial relevancia la biopsia muscular, para demostrar la inflamación y caracterizar los fenómenos inmunomediados.

La biopsia muscular es esencial en el abordaje diagnóstico de estas miopatías y sirve de ayuda a la hora de enfocar el manejo terapéutico. Es la herramienta más sensible y específica, pero también la causa más frecuente de error diagnóstico debido a su incorrecta interpretación.

Clásicamente, las MII se han caracterizado por el hallazgo en la biopsia de infiltrados inflamatorios de células mononucleares, necrosis y regeneración de las fibras. Hay que tener en cuenta que en algunas distrofias pueden aparecer infiltrados inflamatorios. Así mismo, la ausencia de infiltrados tampoco nos permite descartar una MII.

En la DM los infiltrados se localizan predominantemente a nivel perivascular y perimisial. La necrosis y la fagocitosis de fibras, frecuentemente en grupos tienden a producirse en la periferia del fascículo, produciendo la característica atrofia perifascicular, que es el hallazgo más específico y permite hacer el diagnóstico de DM aún en ausencia de inflamación. Las técnicas de inmunomarcaje permiten caracterizar los infiltrados, constituidos por células B y T CD4+, pero también macrófagos y células plasmáticas. La expresión del HLA I está aumentada en las regiones perifasciculares o en la superficie de células dañadas. Además existen depósitos del complemento C5b-9 (complejo de ataque de membrana o CAM) en el endotelio de los capilares endomisiales, que son relativamente específicos para la DM y pueden encontrarse desde fases precoces.

En la PM los infiltrados inflamatorios son endomisiales, rodeando o invadiendo las fibras musculares no necróticas. Las células inflamatorias están constituidas por linfocitos T CD8+ y un gran número de macrófagos, con sobreexpresión del antígeno del HLA I en todas las fibras. El marcador inmunopatológico más específico es el llamado complejo HLA-I/CD8 (linfocitos T CD8+ rodeando e invadiendo fibras no necróticas que expresan el antígeno HLA I), que refleja la presencia de una inflamación primaria, y es común a la PM y la MCI.

En la MCI, aparecen infiltrados endomisiales con células CD8+ invadiendo fibras musculares que expresan el HLA I, al igual que en la PM. Otros hallazgos distintivos de la MCI son: las inclusiones intranucleares y citoplásmicas eosinofílicas (que contienen proteína  $\beta$ -amiloides y otras proteínas tipo Alzheimer); las vacuolas ribeteadas y alteraciones mitocondriales como disminución de la actividad COX y presencia de fibras rojo rotas. Son frecuentes las fibras atroficas.

Previamente a la biopsia muscular es conveniente la realización de una RM muscular con secuencias T1 y STIR, con la finalidad de valorar la presencia de edema en el músculo en secuencia STIR lo cual ocurre en procesos inflamatorios (aunque también en otras entidades como la denervación), valorar el patrón de afectación muscular y para dirigir la biopsia muscular. A su vez, la RM muscular puede servir para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Las pruebas de laboratorio que son de utilidad en las MI son:

a) Determinación de CK sérica de forma seriada:

Los niveles de CK pueden elevarse en rango variable, pero cifras normales no descartan una MI (además conviene seriar las CK porque las elevaciones pueden ser oscilantes). Otras enzimas como la lactato deshidrogenasa (LDH), aldolasa, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) pueden también elevarse.

b) Determinación de anticuerpos de enfermedades inmunes y anti-miosícticos:

La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) se ha descrito en el 80% de los casos de DM y PM. La presencia de anticuerpos relacionados con conectivopatías, como anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP puede ser indicativo de una asociación o solapamiento con una enfermedad del tejido conectivo.

Los anticuerpos específicos de miositis (anti-Jo1, anti-SRP, anti-Mi2) pueden detectarse hasta en 20% de los casos. Tiene importancia en definir subgrupos e informar del patrón de afectación de órganos, con lo que ofrecen valiosa información pronóstica. Por ejemplo, los anticuerpos anti-Jo se relacionan con una implicación pulmonar. No obstante, hay que tener en cuenta que los llamados anticuerpos específicos de miositis, realmente no lo son dado que pueden aparecer en otras miopatías.

En algunos casos se realizará estudio electrofisiológico, fundamentalmente para descartar otros diagnósticos (como procesos neurógenos), siendo los estudios de conducción nerviosas normales en las

MI. Típicamente el EMG mostrará cambios miopáticos junto con actividad espontánea en reposo (fibrilaciones, ondas positivas y descargas repetitivas complejas), hallazgos que no son específicos de las MI.

Para evaluar la implicación de otros órganos, fundamentalmente del aparato respiratorio, se recomienda realizar una radiografía de tórax basal y pruebas de función pulmonar. Es relevante el detectar debilidad de la musculatura respiratoria que puede producir complicaciones como neumonías por aspiración. Por otro lado, si se sospecha una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) puede realizarse estudio de la capacidad de difusión del CO y TC pulmonar de alta resolución dado que la Rx de tórax tiene poca sensibilidad. También se recomienda realizar ECG y ecocardiograma cuando se sospecha afectación cardíaca.

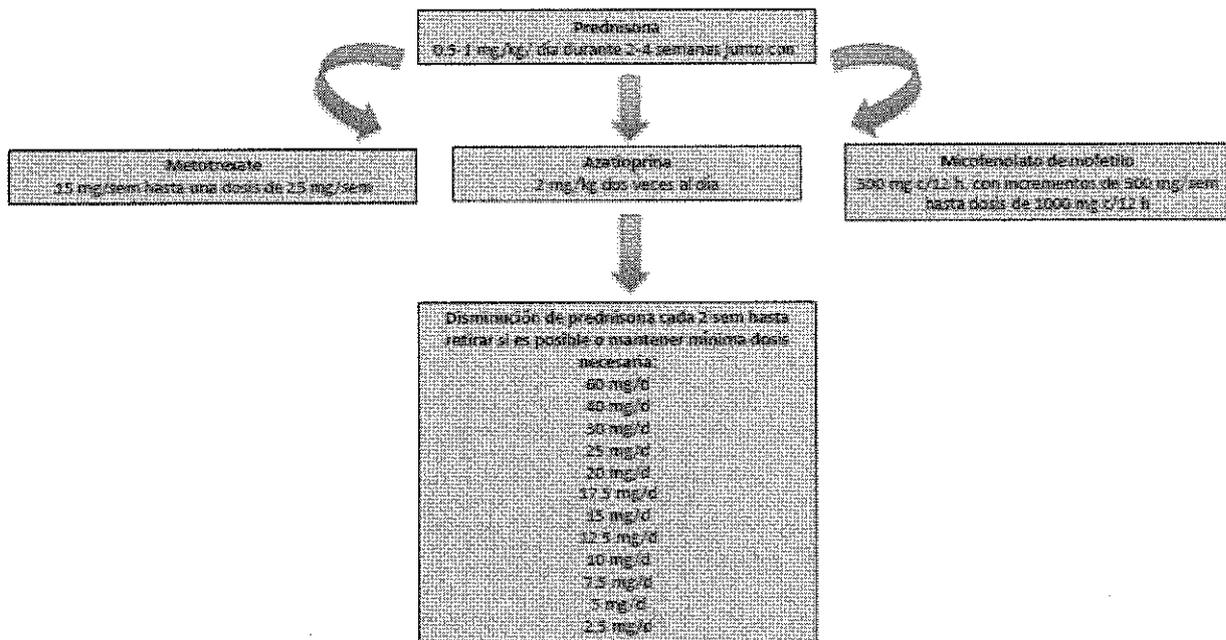
**Tratamiento:**

El tratamiento de las MI se basa en el empleo de inmunosupresores. Existen muy pocos ensayos clínicos controlados por lo que los datos de eficacia están basados más en la experiencia clínica que en la evidencia científica. En general, la DM responde mejor que la PM. La MCI no suele responder al tratamiento inmunosupresor.

El tratamiento es multidisciplinar y requiere de especialistas en diferentes áreas: neurólogos, reumatólogos, dermatólogos, neumólogos, fisioterapeutas y fonoatras. El esquema de tratamiento recomendado por las guías internacionales es el siguiente:

En un paciente adulto con una MI se iniciará el tratamiento con un régimen de corticoides a dosis altas y de forma concomitante se añadirá un fármaco ahorrador de corticoides como metotrexate (MTX), azatioprina o micofenolato de mofetilo, para poder disminuir la dosis de corticoides posteriormente (ver figura 1).

Figura 1: Manejo de pacientes con miopatías inflamatorias



En la DM juvenil no complicada se comienza con corticoides a dosis de 2 mg/kg (máximo 60 mg/d), con descenso gradual a las 2-4 semanas dependiendo de la respuesta del paciente. Se puede añadir MTX subcutáneo a dosis de 15 mg/m2 semanal.

En casos de MI grave, afectación extramuscular o enfermedad refractaria se emplean altas dosis de metilprednisolona junto con inmunoglobulinas intravenosas, ciclofosfamida, rituximab o ciclosporina (Figura 2).

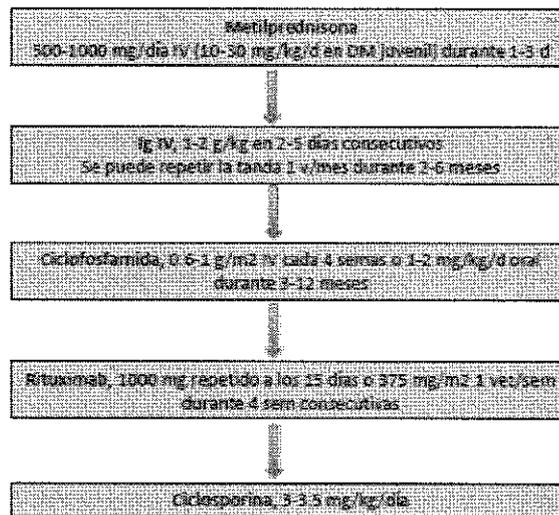
Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

En el caso de las miopatías necrotizantes inmunomediadas además del tratamiento inmunomodulador es conveniente retirar el desencadenante si se identifica, por ej, las estatinas.

En la MCI, en pacientes diagnosticados de novo se puede iniciar un ciclo de inmunosupresión siguiendo el mismo algoritmo que en las MI con la finalidad de suprimir la inflamación muscular aunque la

enfermedad es típicamente resistente a la inmunoterapia estándar. La racionalidad para emplear inmunoterapia se basa en que la supresión precoz de la cascada inflamatoria puede disminuir los procesos que conducen a la degeneración muscular al interferir el plegamiento anormal de las proteínas. No obstante, con el tiempo predominarán los fenómenos degenerativos haciendo que la inmunosupresión sea ineficaz.

**Figura 2: Tratamiento de pacientes con miopatías inflamatorias refractarias o graves o/y con afectación de órganos grave como enfermedad pulmonar intersticial, disfagia grave, o miocardiopatía**



**Respuesta al tratamiento:**

Para evaluar la respuesta al tratamiento nos basamos en la mejoría de la fuerza muscular mediante valoración manual con la escala MRC, niveles de CK séricos, estado funcional del paciente mediante cuestionarios validados, escalas de actividad diaria y valoración de la mejoría de la afectación extramuscular.

**Medidas para evaluar la respuesta en miopatías inflamatorias:**

Dominio	Medida
Actividad global	Escalas de actividad global de Likert o mediante escala visual analógica.
Fuerza muscular	Evaluación manual de la fuerza a nivel proximal, distal y axial.
Función física	Cuestionarios validados de AVD para niños y adultos
Laboratorio	Seguimiento de la CK (al menos 2 medidas), también de aldolasa, LDH, GOT/GPT.
Enfermedad extramuscular	Evaluación de afectación cutánea, GI, articular, cardíaca y pulmonar.

## **5.- FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE**

La información incluida en este REMFI es una adaptación del "PROTOCOLO DE MANEJO DE LAS MIOPATÍAS ADQUIRIDAS" de la Unidad De Enfermedades Neuromusculares Raras del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, aprobado el 13 de febrero de 2015.

Las propuestas están avaladas por la bibliografía disponible (referenciada al final del presente documento) así como por la amplia experiencia acumulada en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe en el tratamiento del paciente con miopatías adquiridas. Hay que tener en cuenta que la elección de

fármacos inmunosupresores se basa en la experiencia clínica dado que no hay ensayos clínicos al respecto.

Las principales ventajas de los fármacos incluidos en el protocolo son las siguientes:

- Inmunosupresión adecuada.
- Han sido empleados en otras enfermedades inmunes y en la prevención del rechazo en pacientes trasplantados durante años con lo que se conoce su dosis eficaz, perfil de seguridad y efectos adversos.

## **C CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE INSPECCIÓN:**

### **1.- SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO**

En las miopatías inflamatorias el ácido micofenólico se emplea de forma aislada o coadyuvante a otros inmunosupresores (sobre todo prednisona) en diferentes esquemas.

### **2.- POSOLOGÍA**

En las MI se emplea el micofenolato de mofetilo con la siguiente posología:

- Posología adulto (dosis de inicio con ajustes posteriores):
  - o Oral: 500 mg c/12 h con ascenso de 500 mg/día semanales hasta dosis habitual de 1000 mg c/12h. En algunos casos se puede ajustar la dosis hasta 3 g/día repartidos en dos dosis.
- Posología pediátrica (niños > 2 años): la dosis recomendada de micofenolato mofetilo es de 600 mg/m<sup>2</sup>, administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Debe prescribirse únicamente en pacientes con una superficie corporal de 1,25 m<sup>2</sup> como mínimo. Los pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m<sup>2</sup> deben recibir una dosis de 750 mg dos veces al día de CellCept cápsulas (dosis diaria total = 1,5 g). Los pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m<sup>2</sup> deben recibir una dosis de 1 g dos veces al día CellCept cápsulas (dosis diaria total = 2 g).

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

La duración del tratamiento inmunosupresor en pacientes con miopatías inflamatorias no está establecida y por tanto debe valorarse de forma individualizada en cada paciente. El tiempo mínimo de tratamiento con micofenolato de mofetilo es de 6 meses a un año, si bien la mayoría de pacientes precisará mantener el tratamiento de forma prolongada durante un periodo de tiempo indefinido. Tras alcanzar la estabilización clínica se debe de intentar emplear la mínima dosis efectiva para mantener la remisión clínica. El objetivo del tratamiento es conseguir el control del proceso inflamatorio/inmune y posteriormente mantener al paciente estable clínicamente.

Condiciones de prescripción:

- Prescripción: En Abucasis /MPRE
- Prescripción inicial: Neurólogo u otro especialista (ej, Reumatólogo) con experiencia en miopatías inflamatorias.
- Visado: Inspector
- Prescripciones sucesivas: Neurólogo u otro especialista (ej, Reumatólogo) con experiencia en miopatías inflamatorias. Se puede autorizar la prescripción del médico de familia o de otro especialista cuando la prolongación esté comprendida dentro de un periodo de tratamiento claramente definido en el momento de la indicación<sup>1</sup>.
- Visados sucesivos: Inspector.
- Dispensación: Oficinas de Farmacia.
- Financiación: Según acreditación del paciente en SIP.
- Retirada del visado: Condicionado al tiempo de visado autorizado.

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

Códigos CIE a los que puede asociarse la prescripción:

- **359.X:** Miopatías, incluyendo inflamatorias.
- **710.X:** Dermatomiositis, polimiositis.
- **728.X:** Miositis intersticial, fascitis.
- **729.X:** Miositis reumática/reumatoide.

El informe clínico que el facultativo prescriptor debe remitir a Inspección debe contener los siguientes datos:

- Diagnóstico, evolución clínica y justificación del tratamiento.
- Historia farmacoterapéutica: Mención de otros medicamentos que esté tomando el paciente y que no estén incluidos en el historial farmacoterapéutico de GAIA.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Anthony Amato. Neuromuscular Disorders Hardcover . May 6, 2008. Chapter 30: Inflammatory myopathies. Chapter 31: Myopathies associated with systemic diseases. Chapter 32: Toxic Myopathies. ISBN-13: 978-0071416122
2. Guerrero A. Miopatías inflamatorias. Miopatías tóxicas. Medicine 2011; 10(78): 5272-82.
3. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. Mayo Clin Proc. 2013 Jan;88(1):83-105. Review.
4. Dalakas MC. Review: Inflammatory muscle disease. N Engl J Med 2015;372:1734-47.
5. Dalakas MC. Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies. Neuropathol and Applied Neurobiol 2011;37: 226-42.
6. Needham M, Mastaglia F. Inclusion body myositis: current pathogenic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. Lancet Neurol 2007; 6: 620-31.
7. Amato AA, Barohn RJ. Inclusion body myositis: old and new concepts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 1186-1193.

<sup>1</sup> Por ejemplo, si en la indicación se establece que el tratamiento es para un año, la emisión de recetas de continuación dentro de este año podría realizarse por cualquier otro especialista.

